

Akute Vergiftung mit Fluorwasserstoffsäure und
ihren Salzen sowie deren Behandlung

vorgelegt von
Achim Sander
Bamberg 1980

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität München.

Vorstand: Prof. Dr. W. Forth

Akute Vergiftung mit Fluorwasserstoffsäure und
ihren Salzen sowie deren Behandlung

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Achim Sander

aus

Bamberg

Jahr

1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. N. Weger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Forth
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Juli 1980



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Gliederung

	Seite
I. Einleitung	1
II. Chemische Formel und Synonyma	2
III. Vorkommen und Verwendung	3
IV. Eigenschaften	5
V. Wirkungscharakter und Toxizität	8
VI. Letaldosen und toxische Dosen	27
VII. Vorsichtsmaßnahmen	29
VIII. Stoffwechselverhalten	30
A) Resorption	30
B) Verteilung	32
C) Elimination	35
IX. Symptome und klinische Befunde	39
A) bei Inhalation von Fluorwasserstoff	39
B) bei Verätzungen der Haut und des Auges	40
C) bei peroraler Vergiftung	44
X. Therapie	52
A) Therapie der Flußsäure- und Fluoridverätzung	52
1. Lokale Umspritzung mit Calcium-gluconicum	52

2. Intraarterielle Injektion mit	
Calcium-gluconicum	59
3. Zweistufentherapie	63
4. Behandlung mit dem Calcium-	
gluconicum-Gel	67
5. Chirurgische Therapie	69
6. Behandlung mit Glucocorticoiden	72
7. Behandlung mit Eisen(III)chlorid	76
8. Behandlung mit kaltem Wasser	78
9. Zusammenfassung und Therapie-	
vorschlag	79
B) Therapie der peroralen Vergiftung	
mit Flußsäure bzw. Fluoriden	87
C) Therapie bei Inhalation von Fluor-	
wasserstoff bzw. fluoridhaltigen	
Stäuben	89
XI. Fälle	91
A) Eigene Fälle	91
B) Fälle der Literatur	94
XII. Zusammenfassung	101
XIII. Literaturangaben (Verzeichnis)	102

I. Einleitung

Die vorliegende Arbeit hat die akute Vergiftung und Verätzung mit Flußsäure (Fluorwasserstoff), einschließlich ihrer Salze, und deren Behandlung zum Gegenstand. Die Wirkung von Flußsäure auf die Haut wurde erstmals von Gay-Lussac und Thénard (1909), der erste Fall von akuter peroraler Vergiftung 1873 von King (118) beschrieben. Seitdem haben im Zuge der industriellen Verwendung der Flußsäure vor allem die Verätzungen der Haut mit Flußsäure zahlenmäßig rasch zugenommen. Ihre Behandlung stellt deshalb ein wichtiges arbeitsmedizinisches Problem dar.

Ampère war der erste, der vermutete, daß die Flußsäure eine Verbindung von Wasserstoff mit irgendeinem unbekannten Element sei, dasselbe er 'Fluor' nannte.

Die Ethymologie der Flußsäure geht aber noch weiter auf Agricola (1530) zurück. Er nannte den Flußspat, ein Salz der Flußsäure, 'Fluor' (von 'fluere'), weil er bei roter Hitze schmilzt. Unter Belichtung emittiert er ein bläuliches Licht, ein Phänomen, das sich heute unter dem Begriff 'Fluoreszenz' zusammenfaßt.

II. Chemische Formel und Synonyma

Flußsäure ist in Wasser gelöster Fluorwasserstoff. Er trägt die chemische Formel: HF. Wasserfreier Fluorwasserstoff liegt bei höheren Temperaturen monomer vor, bei tieferen Temperaturen bilden sich Polymere $(\text{HF})_2$ - $(\text{HF})_6$. n ist meist gleich 6. Im Gegensatz zu anderen Halogenwasserstoffverbindungen bildet Fluorwasserstoff keine Ionen, denn H und F sind durch eine Atombindung verknüpft. Flüssiger Fluorwasserstoff leitet daher elektrischen Strom nicht.

Synonyma der Flußsäure:

Fluorwasserstofflösung
Fluorwasserstoffsäure
Acidum hydrofluoricum

Die wichtigsten Salze der Fluorwasserstoffsäure (Fluoride) sind:

Ammoniumfluorid:	NH_4F
Ammoniumhydrogenfluorid:	NH_4HF_2 oder $\text{NH}_4\text{F} \cdot \text{HF}$
Natriumfluorid:	NaF
Kaliumfluorid:	KF
Natriumhydrogenfluorid:	NaHF_2 oder $\text{NaHF} \cdot \text{HF}$
Magnesiumfluorid:	MgF_2
Calciumfluorid:	CaF_2

III. Vorkommen und Verwendung

CaF_2 , ein schwerlösliches Salz der Flußsäure, kommt in natürlicher Weise im Flußspat vor, der auch für die Herstellung von Fluorwasserstoff eine große Bedeutung hat. Er ist zugleich die häufigste und wichtigste Fluorverbindung.

Flußsäure gilt als wichtigster Ausgangsstoff der FLUORCHEMIE. Die Fähigkeit, Silikate aufzulösen, führte zur ältesten Anwendung von Flußsäure, der GLASÄTZEREI, und später zu anderen Anwendungsgebieten. Zum BLANKÄTZEN und POLIEREN dient ein Gemisch aus wäßriger Flußsäure und Schwefelsäure; zur GLASMATTIERUNG werden Gemische von Flußsäure und Fluoriden benutzt. Die Silikat-Auflösung wird auch bei der REINIGUNG des EISENGUSSES von Formsand, zur AUFLOCKERUNG von GESTEIN, bei Tiefbohrungen, zum HERAUSLÖSEN von MINERALSTOFFEN aus Kohlerohmaterial, bei der Herstellung von ELEKTRODENKOHLE und beim ENTMAILLIEREN ausgenutzt. In sehr verdünnter Form wird die Flußsäure auch für die STEIN-, GEBÄUDE- und GLASREINIGUNG eingesetzt.

In der METALLINDUSTRIE wird Flußsäure zur OBERFLÄCHENBEHANDLUNG beim Entrosten und Blankätzen und zum GLÄNZEN des ALUMINIUMS verwendet.

In der ELEKTROINDUSTRIE (Halbleiter-Herstellung) findet eine hochgereinigte 48 %ige Flußsäure zur Oberflächenbehandlung Verwendung.

Flußsäure wird auch noch zur REINHALTUNG von BRAUEREIHEFE und zur Herstellung von SCHÄDLINGS-BEKÄMPFUNGSMITTELN verwandt. Sie findet sich in ROSTENTFERNUNGSMITTELN und ist Nebenprodukt

bei der PHOSPHORGEWINNUNG und SUPERPHOSPHATFABRIKATION.

Der wasserfreie Fluorwasserstoff dient vor allem der Herstellung von Fluorkohlenwasserstoffen, die als SICHERHEITSTREIBMITTEL (Aerosole) und KÜHLMITTEL in den Handel kommen.

Ferner Verwendung als ALKYLIERUNGS- und ISOMERISIERUNGS-KATALYSATOR bei der Herstellung hochverzweigter Kohlenwasserstoffe für MOTOR-KRAFTSTOFFE, als ENTSCHWEFELUNGSMITTEL für Gasöle sowie vor allem als LÖSUNGSMITTEL bei organischen und anorganischen Reaktionen. Ammoniumfluorid wird zur OBERFLÄCHENBEHANDLUNG von ALUMINIUM verwendet. Ammoniumhydrogenfluorid ist eine Komponente von HOLZSCHUTZMITTELN mit fungizider und insektizider Wirkung. Es findet sich in REINIGUNGS- und DESINFEKTIONSMITTELN und wird zur KESSELREINIGUNG in Kraftwerken benutzt. Als 1 % - 2 %ige Lösung dient es zur ROSTENTFERNUNG in Wäschereien.

Natriumfluorid wird als KONSERVIERUNGSMITTEL und FLUSSMITTELZUSATZ verwendet. Bekannt ist seine Wirkung bei der KARIESPROPHYLAXE. Als INSEKTIZID bildet es häufig die Ursache für perorale Vergiftungen. Die Verwendung von Kaliumfluorid ähnelt der von NaF, die von Natriumhydrogenfluorid der von Ammoniumhydrogenfluorid.

IV. Eigenschaften

Die käufliche Flußsäure ist eine 40 %ige, sehr stechend riechende, farblose, nicht brennbare und leichtflüchtige Lösung von Fluorwasserstoff in Wasser. Daneben liefert die Industrie natürlich auch 50 % - 100 %ige Flußsäure in Kunststoff- oder Eisenbehältern. Bei 0° C und Atmosphärendruck zeigt Fluorwasserstoff als wasserfreie Säure folgende physikalische Eigenschaften:

Kochpunkt: + 19,4° C

Schmelzpunkt: - 83,1° C

Molekülmasse (kg/kmol): 20,01

Normdichte bei 0° C, 1013 mbar (g/cm³): 0,98

Dielelektrizitätskonstante bei 0° C: 83,6

Dissoziationskonstante bei 25°: $6,16 \cdot 10^{-4}$

Hydratationswärme (kJ/mol): 48,39

Wässrige Flußsäure verdampft also bei Zimmertemperatur. Die Gemische, die sich bilden, sind schwerer als Luft und bleiben am Boden liegen. Die Dielektrizitätskonstante liegt nahe an der von Wasser, und wie Wasser ist die Flußsäure ein ausgezeichnetes Lösungsmittel, auch für Alkohole und Ketone. Hauptursache für die geringe Säurestärke des Fluorwasserstoffs in wässriger Lösung ist die Stärke der HF-Bindung und die hohe Hydratationsenergie.

Der Fluorwasserstoff ist neben Stickstoff und Kohlenmonoxid das stabilste zweiatomige Molekül. In 1/10 M-Lösung ist er nur zu 10 % dissoziiert ($n/10 \text{ HCL} = 90 \%$). Der kleine Radius der Fluorions, der zu der hohen freien Energie der

Bindungsspaltung des Fluorions führt, bewirkt daß viele Komplexe des Fluors stabil sind. Wegen seiner großen Neigung, sich mit H_2O zu verbinden, wirkt er auf viele Stoffe dehydratisierend. Aus dem selben Grund rauchen Fluorwasserstoff und seine wäßrige Lösung mit einem Gehalt von mehr als 70 % HF an feuchter Luft. Der Fluorwasserstoff ist stark hygroskopisch und mit H_2O in allen Verhältnissen mischbar. Die wäßrige Lösung von Fluorwasserstoff ist wie bereits erwähnt, eine schwache Säure. Seine Fähigkeit "sogar Glas" anzugreifen, kann deshalb nicht seiner Säurestärke geschuldet sein, sondern erklärt sich aus seiner bevorzugten Reaktion mit Silikaten (wichtig für Aufbewahrung der Flußsäure).

Bei Zimmertemperatur sind fast alle Metalle beständig gegen wasserfreien Fluorwasserstoff. Die meisten Metalle bilden einen schützenden Film auf der Oberfläche aus, wodurch die ursprünglich große Korrosionsgeschwindigkeit - unter Bildung von Wasserstoff und den betreffenden Fluoriden - auf sehr kleine Werte absinkt (222).

Bei erhöhter Temperatur kann durch Einwirkung von Fluorwasserstoff, Flußsäure und wäßrigen Lösungen von Hydrogenfluoriden auf Metalle eine größere Menge von Wasserstoff entstehen, so daß bei Feuerarbeiten an Behältern und Leitungen äußerste Vorsicht geboten ist: Explosionsgefahr! Es sei gleich vorweggenommen, daß die schwersten Verätzungen und Inhalationsschäden mit Todesfolge auf Explosionen mit Flußsäure zurückgehen.

Verdünnte Flußsäure löst Metalle unterschiedlich, z.B. Zink und Eisen schnell, Kupfer und Silber langsamer, Blei kaum. Platin, verschiedene Kunststoffe (z.B. Polytetrafluoräthylen PTFE, Polyäthylen, Polypropylen) und spezielle Gummiqualitäten werden von ihr kaum angegriffen.

Gegen konzentrierte Flußsäure über 60 % HF ist auch Eisen in einem Temperaturbereich um 20° C praktisch beständig (wichtig für Lagerung und Transport).

V. Wirkungscharakter und Toxizität

Für praktische Zwecke bietet sich folgende Einteilung an (abgewandelt nach Roholm):

1. Fluorwasserstoff.

Er ist extrem toxisch. Die Literatur weist mehrere Todesfälle nach Inhalation von Fluorwasserstoff auf.

2. Wässrige Lösungen von Flußsäure und die wasserfreie Säure.

Sie sind ebenfalls sehr toxisch.

3. Leicht lösliche Fluoride, die einen hohen Toxizitätsgrad besitzen, wie: Natriumfluorid, (NaF), Kaliumfluorid, (KF), Ammoniumfluorid, (NH_4F).

4. Schwer, bzw. fast überhaupt nicht lösliche Fluoride wie: Calciumfluorid (CaF_2), Magnesiumfluorid (MgF_2), Kryolith (Na_3AlF_6).

Ihre Toxizität ist gering.

Gasförmiger Fluorwasserstoff, Flußsäureaerosole und Stäube vornehmlich saurer Fluoride, führen schon in geringen Konzentrationen zu Ätzung der Schleimhäute, besonders der oberen Luftwege, der Konjunktiven und der Augen, aber auch der Haut. Längerer Kontakt oder Einatmung hoher Konzentrationen kann kurzfristig den Tod herbeiführen. Nach Birmigham - Schwartz - Tulipan sind Personen, die leicht zu Sonnenbrand neigen, empfindlicher gegen Fluorwasserstoff als andere Personen.

Flußsäure und Fluoride wirken örtlich ätzend auf Haut und Schleimhäute, sowie die Augen. Die Verätzungen sind wegen ihres progressiven Charakters, sowie der anhaltenden Tiefenwirkung und der schlechten Heilungstendenz gefürchtet. Es sind sogar nach rein lokalen Ätzungen Todesfälle beschrieben worden (6).

Das Ausmaß des Schadens hängt ab:

- a) von der Konzentration und Menge der Flußsäure.
- b) der Dauer der Exposition.
- c) der betroffenen Hautregion. So ist z.B. die Palma manus weniger anfällig als die Haut des Gesichtes.
- d) von der Dauer bis zum Einsetzen der Behandlung, die möglichst schnell erfolgen muß.

Perorale Vergiftung führt neben der lokalen Wirkung auf die Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes zu schweren resorptiven Vergiftungserscheinungen.

Seit langem hielt sich in der wissenschaftlichen Diskussion die Vermutung, daß die Verätzung mit Flußsäure resorptive Giftwirkungen hervorrufen kann. Flury und Zernik (zit. n. Schuermann) hatten Anästhesie und Anosmie nach einer Verätzung mit Flußsäure beobachtet. Haar (95) brachte einen Kollapszustand in Zusammenhang mit einer Resorptionswirkung.

In den übrigen Fällen, bei denen nach Verätzung der Haut mit Flußsäure resorptive Giftwirkungen auftraten, kam es jedoch stets auch

zur Inhalation von Fluorwasserstoff, so daß nicht zweifelsfrei entschieden werden konnte, ob auch schon die alleinige Verätzung mit Flußsäure resorptive Giftwirkungen hervorrufen kann.

Mit dem Bericht von Burke et al (31) ist jedoch sicher, daß auch die Verätzung mit Flußsäure via Hautresorption zu einer allgemeinen Vergiftung führen kann.

Im Fall Burke lag nämlich eine alleinige schwere Verätzung mit ca. 5 g einer 100 %igen, wasserfreien Flußsäure vor, die sich auf insgesamt 2,5 % der Körperoberfläche erstreckte und die eine schwere allgemeine Vergiftung nach sich zog.

Es ist ganz unmöglich, die Ätzwirkung der Flußsäure auf ihren Säurecharakter, also auf das Wasserstoff-Ion, zu beziehen. Wie aus ihrer geringen Dissoziationskonstante hervorgeht, ist sie den schwachen Säuren zuzuordnen. Die örtliche Wirkung der Salzsäure, die ja als eine starke Säure gelten darf ($n/10 \text{ HCl} = 90 \% \text{ dissoziiert}$, $n/10 \text{ HF} = \text{ca. } 12 \% \text{ dissoziiert}$), ist im Verhältnis zur Flußsäure ganz geringfügig. Dem F-Ion muß deshalb eine toxische Wirkung zugesprochen werden, wofür auch die ähnliche Wirkung der Salze spricht.

Die geringe Dissoziation der Flußsäure erklärt vielmehr, warum die Flußsäure die intakte Haut durchdringen kann (71) und besonders in den tiefen Gewebsschichten ihre deletäre Wirkung verbreitet, wohingegen die Wirkung der Salzsäure sich hauptsächlich an der benetzten Oberfläche

che abspielt. Die Epidermis durchdringt nämlich diejenige Säure besser, die weniger dissoziiert ist, d.h. die eine größere Lipoidlöslichkeit und damit eine größere Diffusionsfähigkeit besitzt. Das ist die Flußsäure.

Im Anschluß an seine Tierversuche hat Dreher (58) anhand histologischer Untersuchungen festgestellt, daß die Hautanhangsgebilde als Leitstrukturen dienen; an ihnen entlang erreicht die Flußsäure das gefäßführende Bindegewebe.

Quevauviller und Vu Ngoc Huyen (168, 169) beobachteten, daß es in den ersten Stunden nach experimenteller Verätzung zu einer homogenen Degeneration des perivasalen und perinervalen Bindegewebes kommt, was heißt, daß das Eindringen der Flußsäure nicht nur durch einfache Diffusion erfolgt, sondern daß die Flußsäure auch auf dem Blutweg in das von dem entsprechenden Gefäß versorgte Gebiet vordringt, und zwar über die Hautanhangsgebilde, die perifolliculär besonders gut vascularisiert sind. Die Ausbreitung in benachbarte Hautregionen soll zusätzlich erleichtert werden durch eine reflexartige Öffnung der arteriovenösen Shunts, die besonders in der Nagelbettregion sehr zahlreich sind. Das langdauernde Fortschreiten der Ätznekrosen in Fläche und Tiefe erklärt sich mit einem "Depoteffekt" der Flußsäure. Während eine $n/10$ HCl fast völlig in ihre Anionen und Kationen zerfällt, ist eine $n/10$ HF nur zu ca. 12 % in H^+ -, F^- - und HF_2^- - Ionen dissoziiert. Alle diese Ionen üben laufend ihre gewebsschädigende Wirkung aus. Das "Reservoir der schädigenden Ionen" wird im Fall der HCl plötzlich

entleert und ist erschöpft. Im Fall der Flußsäure ist es fast unerschöpflich. Die Ätzwirkung der Flußsäure hält demnach so lange an, bis alle Flußsäuremoleküle dissoziiert und die Dissoziate im Gewebe inaktiviert sind (56, 58).

Dem HF-Molekül selbst muß eine schädigende Wirkung zugesprochen werden. Bei seinen Experimenten an Ratten setzte Dreher (56, 68) subcutan Nekrosen mit 1 ml einer 1,061 mol HF, die zu 6 % dissoziiert ist. Sie setzt sich aus 0,061 mol H^+ -Ionen, 0,011 mol F^- -Ionen, 0,051 mol HF_2^- -Ionen und 0,945 HF zusammen. Mit einer Lösung, die aus 0,061 mol HCl und 0,011 mol NaF bestand, d.h. die gleiche Menge an H^+ - und F^- -Ionen wie die erste Lösung aufwies, konnte er hingegen keine Hautnekrose erzielen, wohl aber hochgradiges Ödem, Verquellung der kollagenen Fasern, und Nekrosen von Bündeln subcutaner Muskulatur. Für die Beteiligung des HF-Moleküls spricht auch die Erfahrung, daß das Ausmaß der Verätzung mit steigender Konzentration und das heißt hier mit abnehmender Dissoziation zunimmt. (1 mol HF = 6 % dissoziiert, 38,5 %ige HF = 5,4 % dissoziiert).

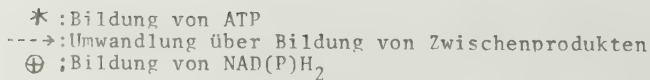
Wie erwähnt, üben natürlich auch die H^+ -Ionen, obgleich sie als Erklärung für das Ausmaß der Flußsäureverätzung nicht in Frage kommen, ihre Wirkungen aus. Sie stören die Isoionie und Isotonie des Gewebes, was sich in einer Erhöhung der Permeabilität der Kapillaren äußert (132). Durch die Bindung der H^+ -Ionen an die Gewebsproteine, hier besonders an die freien Aminogruppen des Kollagens, und durch die gleichzei-

tige Zurückdrängung der Dissoziation der Carboxylgruppen des Kollagens durch die Säure, wird der zwitterionische, isoelektrische Zustand aufgehoben. Die gleichnamigen Ladungsstellen stoßen sich elektrostatisch voneinander ab, was Platz schafft für das Eindringen von Wasser oder eiweißhaltiger Flüssigkeit.

Was die Wirkungsweise des F^- -Iones angeht, so ist die These vertreten worden, daß es das lebenswichtige Calcium entzieht und so den Gewebstod herbeiführt, eine These, die durch den klinischen Befund der Hypocalcämie nach peroraler Intoxikation gestützt wurde. ,

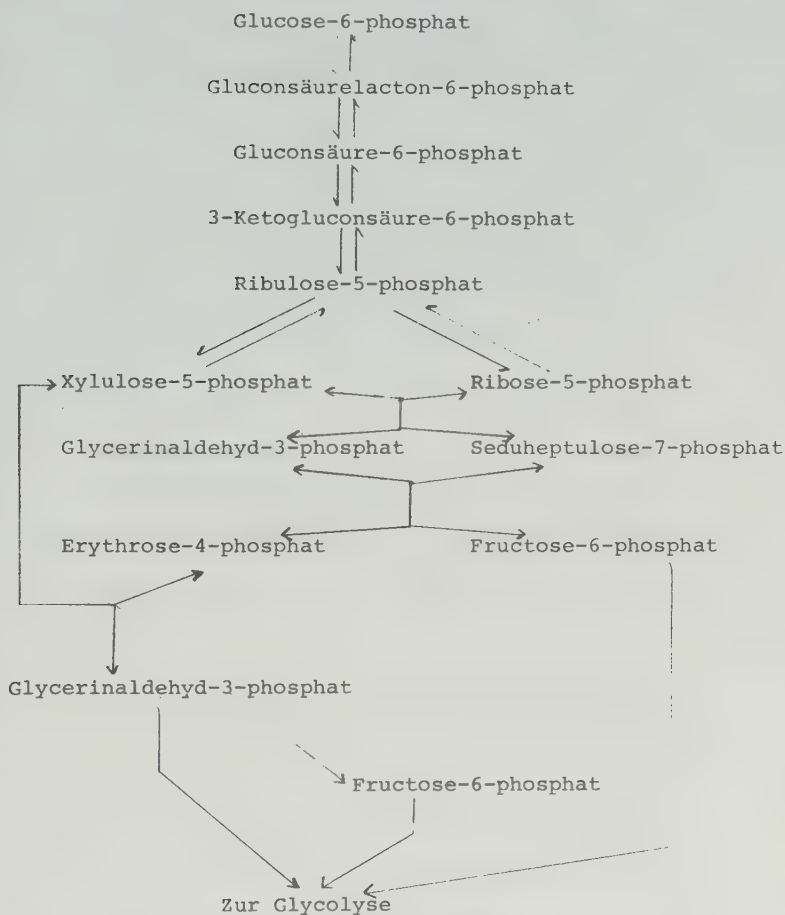
Wieland und Kurtzahn (1923) setzten die Wirkung von F^- der von Oxalat gleich. Rost betonte dagegen, daß Fluoride auch auf niederste calciumfreie Lebewesen wirken. Aus der Beobachtung, daß Oxalsäurevergiftungen keinerlei Wirkungen auf Knochen und Zähne zeigen, schließt er, daß die typischen Symptome der chronischen Fluoridvergiftung (Fluorose) wie Exostose, mottled-teeth, Osteoporose und Osteoplasie nicht auf der calciumfällenden Wirkung beruhen. Rentsch konnte mit intracutanen Injektionen von Oxalat, Citrat und EDTA im Tierversuch keine Verätzung hervorrufen. Um der Frage nach dem Wirkungscharakter des Fluoridions näher zu kommen, soll im folgenden auf die zahlreichen Wirkungen, wie sie experimentell ermittelt worden sind, eingegangen werden.

Glycolyse



⊕ ; Bildung von NAD(P)H₂

Pentosephosphatzyklus



F⁻ wirkt auf zahlreiche Enzyme.

Die folgenden Enzyme benötigen Metallionen und werden durch F⁻ gehemmt, wobei Phosphat verstärkend wirkt:

1. Die Wirkung auf die Enolase ist das am weitesten bekannte Beispiel für die Wirkung von F⁻ auf Enzyme. Das Enzym benötigt Mg⁺⁺ als Aktivator. Die Hemmung erfolgt durch Bildung eines Magnesiumfluorophosphatkomplexes (229, 230). Wichtig ist, daß Phosphat und F⁻ alleine keine Hemmung bewirken.
2. Die Phosphatglucomutase wird durch F⁻ gehemmt, indem die wichtige Mg⁺⁺-histidin Verbindung, die als Aktivator wirkt, gelöst wird. Es wird kein Glucose - 6 - phosphat gebildet, da das Zwischenprodukt Glucose - 1,6 - diphosphat umgewandelt wird (161).
3. F⁻ hemmt die Fructose - 1,6 - diphosphatase (179) sowie
4. die Succinodehydrogenase (206), wesentlich aber nur zusammen mit Phosphat (22). Die Hemmung ist reversibel. Im Unterschied zur Enolase, haben Mg⁺⁺ und Mn⁺⁺ keinerlei Einfluß auf die Hemmung durch F⁻. Hewitt und Nicholas (106) nehmen an, daß ein Eisen-fluorophosphat-Komplex gebildet wird.

Die folgenden Enzyme benötigen zweiwertige Metallionen und werden ebenfalls durch F⁻ gehemmt:

1. Saure Phosphatase der Speicheldrüse. Für sie ermittelten Smith et al (208) eine li-

neare Beziehung zwischen dem Logarithmus niedriger F^- -Konzentrationen und dem Logarithmus der Restaktivität.

2. Die alkalische Phosphatase. Sie ist ein Mg^{++} abhängiges Enzym, aber weniger empfindlich gegen F^- als die saure Phosphatase. HF_2^- soll bei der Hemmung eine Rolle spielen (14), da die Hemmung bei niedrigem pH stärker ist. Nach Smith (207) wäre auch eine Wirkung des HF-Moleküls denkbar.
3. Die ATP-ase
4. Die Desoxyribonucleotidphosphatase, die Mg^{++} abhängig ist (17)
5. Die alkalische Pyrophosphatase. Sie benötigt Mg^{++} -Ionen. Elliott (62) beobachtete, daß bei steigender Mg^{++} -Konzentration die Hemmung (wie schon bei der Enolase und der Phosphoglucomutase) zunimmt. Vielleicht konkurriert ein Fluormagnesiumkomplex mit Mg^{++} um das Substrat. Überhaupt werden die Pyrophosphatase und ATP-ase bevorzugt durch F^- gehemmt.

Die saure Pyrophosphatase. Wahrscheinlich ist Mg^{++} nicht erforderlich.

Auch die Cholinesterase gehört zu den gegenüber F^- empfindlichen Enzymen. In Abwesenheit von Mg^{++} und Phosphat wird sie durch F^- reversibel gehemmt (45).

Wie schon das Beispiel Enolase gezeigt hat, ist die Wirkung von F^- nicht einfach auf eine Ausfällung des Mg^{++} zu reduzieren, sondern 'kom-

plexer' Natur. Es gibt nämlich auch Enzyme, die durch zweiwertige Metallionen aktiviert werden und die nicht durch F^- gehemmt werden, so z.B. die Nucleosid-diphosphokinase.

Aus Obigem wird klar, daß F^- die Glycolyse blockiert, indem es vor allem die Enolase hemmt; die Laktatproduktion nimmt ab. Ein Abbau der Glucose wäre zwar umgehungsweise noch über den Pentosephosphatzyklus möglich, der Block beim 2-Phosphoglycerat durch die Enolase setzt aber auch dieser Möglichkeit Grenzen.

Die Erwartung, daß der Abbau über den Pentosephosphatzyklus ansteigt, ließ sich auch nur teilweise experimentell stützen (180, 188).

Die Utilisation von Pyruvat wird durch F^- gehemmt (153). Liebecq und Peters (135) verwendeten Fluoracetat und stellten eine Hemmung der Oxidation von Pyruvat sowie ein Absinken der Sauerstoffaufnahme fest. Die Untersuchungen legen nahe, daß der Eintritt von Pyruvat in den Citratzyklus beeinflußt wird. F^- hemmt auch die Oxidation von Citrat, α -Ketoglutarat, Fumarat und wie bereits erwähnt, Succinat. Der Abbau von Acetoacetat ist ebenfalls gehemmt (215). Nach diesen Ergebnissen ist klar, daß F^- den Citratzyklus hemmt.

Angesichts dieser Wirkungen von F^- sollte es nicht einfach als ein Inhibitor der Glycolyse, sondern vielmehr als ein allgemeiner Inhibitor angesehen werden. Diese Einschätzung gewinnt besonders an Bedeutung für die Überlegung, die

erfolgte Hemmung der Energieproduktion der Glycolyse durch eine Bereitstellung von Substraten unterhalb des Enolaseblocks zu umgehen. So konnte Gelfant (81) die Hemmung durch F^- nicht durch Zugabe von Pyruvat oder Laktat aufheben. Der erfolgreiche Versuch von Selvaray und Sbarra (197) an Leukozyten, wonach Pyruvat die Hemmung aufhob, geht darauf zurück, daß für das Pyruvat ein neuer energieliefernder Abbauweg entstand, der nichts mit einer Oxidation im Citratzyklus zu tun hatte. Sbarra und Selvaray vermuteten, daß ATP aus acetyl-coA mit Hilfe von Acetyl-thiokinase entstehen könnte:
$$\text{acetyl} - \text{coA} + \text{PPi} + \text{AMP} \rightarrow \text{coA} + \text{ATP} + \text{acetat}$$
Ob dieser Umweg auch in anderen Zellen als den Leukozyten eingeschlagen werden kann, bleibt abzuwarten.

F^- beeinflusst die ATP-Produktion auf zweierlei Arten: Neben seiner Wirkung an verschiedenen Stellen der Abbauwege die Menge bestimmter Substrate zu verringern und auch so die ATP-Produktion herabzusetzen, hat es noch eine spezifische Wirkung auf das System der Cytochrome (44). Im Gegensatz zu Dinitrophenol, das die Bildung von ATP durch Entkopplung von Elektronentransport und ATP-Produktion hemmt, führt F^- zu einer Konservierung von ATP durch Hemmung der Phosphatase. DNP hemmt auch nicht die O_2^- Aufnahme.

F^- hemmt die Proteinsynthese reversibel (145, 146, 60, 136). Die Bindung der Aminosäuren der transfer-RNA an die Ribosomen - wofür eine en-

zymatische und eine nichtenzymatische Komponente von Bedeutung sind - wird beeinflusst, und der Aufbau neuer Peptidketten verhindert (174).

F^- wirkt auch auf den Fettmetabolismus.

Die Lipolyse wird nicht unerheblich reduziert (158, 223). Desgleichen geht die Wirkung von ACTH und STH auf die Lipolyse zurück (109). Vielleicht verhindert F^- die Umsetzung von ATP in 3'5' AMP, den 'second messenger'. Das zuständige Enzym, die Adenylatzyklase benötigt jedenfalls Mg^{++} als Aktivator. F^- hemmt sehr stark den Butyratabbau in den Lebermitochondrien (41), ebenso die Umwandlung von Acetat in acetyl-coA, i.e. die Acetataktivierung (2). Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß F^- auf den Mechanismus wirkt, über den Acetat, ATP und coA das Acetyl-coA liefern.

Die Glyceridsynthese wird ebenfalls gehemmt, da die Bildung der aktiven Vorstufen Glycerin-3-phosphat und Acetyl-coA, ausfällt.

Die Motilität von Spermatozoen wird infolge der Hemmung des Fructosemetabolismus gehemmt (143). Die Hemmung ist teilweise reversibel und sie ist pH-abhängig (127).

Fluorid hemmt die Phagozytose (188). Es ist wahrscheinlich, daß die Energie für das Einschleusen von Partikeln ausschließlich aus der Glycolyse bezogen wird, und die Hemmung der Phagozytose als Folge der Hemmung der Glycolyse eintritt.

Teilungsfähigkeit und Zellwachstum der Zelle sind sehr empfindlich gegen F^- . Die Zellen verlieren ihre Teilungsfähigkeit (81), und ihre funktionale Entwicklung ist gestört (88).

Der aktive Transport von Hexose, Aminosäuren und Flüssigkeit durch das intestinale Epithel ist unter F^- -Einfluß vermindert (209, 7, 187). Diese Wirkungen werden der primären Wirkung von F^- auf die Blockierung des oxidativen Abbaus zugeschrieben, die zu einer Verarmung des für diese energieabhängigen Prozesse notwendigen Energievorrats führt.

F^- beeinflusst sehr wahrscheinlich die Permeabilität zellulärer Membranen. Menschliche Erythrozyten schrumpfen und werden gegen osmotische Hämolyse resistent. Wilbrandt (240) führt das auf einen rapiden Verlust des Zellkaliums zurück. Daniel (50) konnte den raschen Ausstrom von Kalium unter F^- -Einwirkung nachweisen. Eine Veränderung der Permeabilität durch F^- kann auch Folge eines veränderten Ionentransportes sein. Im Versuch von Kirschner (119) kam es zu einer Hemmung des Na^+ -Ausstroms aus den Erythrozyten. Dieser Effekt geht auf die Hemmung der Na^+ - und K^+ -abhängigen ATP-ase zurück, die am Ionentransport beteiligt ist (242).

Zur richtigen Einschätzung dieser Ergebnisse sei betont, daß sie IN VITRO erhoben wurden. Die Reaktion einer Zelle auf eine gegebene Konzentration von F^- hängt außerdem von ihrer enzymatischen Ausstattung ab. Während ein Zell-

typ gehemmt ist, mag der andere eine erhöhte Aktivität aufweisen. Vergleicht man die in den Experimenten angewandte Konzentration mit denen nicht toxischer Blutspiegel (0,25 ppm, bezogen auf die Ratte), so findet man, daß letztere in der Größenordnung liegt, die Berry und Trillwood für ausreichend erachteten, um das Zellwachstum zu hemmen. Sie lag aber noch unterhalb der Konzentration, bei der sie eine merkliche Hemmung erzielen konnten. Die Hemmung der Glycolyse und des aktiven Transports setzt gar erst bei einem Hundertfachen dieser Konzentration ein. Etwa die tausendfache Konzentration wurde in der Mehrzahl der in vitro Experimente verwendet (207).

Wirkung von Fluorid am isolierten Herzpräparat

Es besteht Einigkeit darüber, daß F^- eine positiv inotrope Wirkung besitzt. Covin und Berman (47) meinen, daß die primäre Energiequelle ein endogenes Substrat sein muß, etwa eine Fettsäure. Hashimoto (100) führt die Wirkung auf eine Bindung von Ca^{++} an die Zellmembran zurück.

Wirkung auf Herz und Blutdruck

Im allgemeinen bewirken hohe Dosen von NaF (oral oder i.v.) beim Hund einen Blutdruckabfall (92, 93, 131, 39). Die Herzfrequenz nimmt ebenfalls ab (38, 131). Die Hypotension nach Fluoridgabe beruht wahrscheinlich auf einer direkten vasodilatatorischen Wirkung (207). Caruso und Maynard (40) konnten nach vorheriger Ganglienblockade die Hypotension in eine Hypertension umwandeln. Sie trat sofort nach

Applikation ein und selbst bei niedrigen Dosen von F^- . Anschließend Experimente zeigten, daß F^- am Herzen sowohl positiv chronotrop als auch positiv inotrop wirkt. Ohne Ganglienblockade waren derlei Wirkungen nicht zu erzielen.

Es wird vermutet, daß eine Freisetzung von Katecholaminen, möglicherweise aus dem Nebennierenmark, zum Teil den Pressor-Effekt auslöst. Jedenfalls konnte die pressorische Wirkung durch eine Kombination von α - und β -Sympatholytika nahezu aufgehoben werden. Demnach geht also die Wirkung nach Ganglienblockade auf eine Freisetzung von Katecholaminen und eine direkte stimulierende Wirkung am Herzen zurück. Ein Depressor-Effekt soll den Pressor-Effekt maskieren und dieser durch Ganglienblockade aufgehoben werden.

Die normalerweise aber zu beobachtende Wirkung: Respirationszunahme, Abfall des Blutdrucks und Abnahme der Herzfrequenz hat seine Ursache wohl in einer direkten vasodilatatorischen Wirkung. Eine zentrale Beteiligung ist ausgeschlossen.

Wirkung von Fluorid auf die Atmung

F^- bewirkt eine Zunahme der Atemfrequenz (91, 92, 93, 131, 183). Wahrscheinlich vermittelt ein blutdruckempfindlicher Reflex, der durch die depressorische Wirkung von F^- aktiviert wird, die Steigerung der Atemfrequenz. Offenbar verläuft dieser Reflex teilweise über den Vagus, denn Denervation des Carotissinus und Durchtrennung des Vagus heben die Wirkung von F^- auf. Demnach erhöht also F^- reflektorisch

die Atemfrequenz, möglicherweise über die Barorezeptoren des Carotissinus und des Aortenbogens. Möglich auch, daß dabei eine durch den Blutdruckabfall bewirkte Abnahme der O_2 -Konzentration an den Chemorezeptoren eine Rolle spielt. Wie durch intraarterielle Injektion bewiesen werden konnte, wirkt F^- ganz bestimmt nicht stimulierend durch direkten Einfluß auf das Atemzentrum.

Der letale Ausgang einer akuten NaF-Vergiftung wird eingeleitet durch Atemstillstand (138). Die Herztätigkeit bleibt noch einige Zeit aufrecht, um dann meist in Kammerflimmern überzugehen. Im Experiment konnten Versuchstiere - soweit die Dosis nicht zu hoch war - durch künstliche Beatmung am Leben erhalten werden. Kammerflimmern trat dann nicht ein, solange die Beatmung fortgeführt wurde. Gelegentlich konnte durch langdauernde künstliche Beatmung sogar eine Spontanatmung erreicht werden. Experimente legen nahe, daß eine neuromuskuläre Blockade den Atemstillstand bewirkt: Zunächst stieg nämlich die Kontraktilität an. Sobald aber Atemstillstand eintrat, konnten keine indirekten Muskelkontraktionen ausgelöst werden. Direkte Stimulierung des Muskels war jedoch erfolgreich. F^- wirkt als Antagonist bei neuromuskulären Blockaden, die durch d-Tubocurarin hervorgerufen werden. D-Tubocurarin wirkt, indem es die Membranen stabilisiert. Die Vermutung, daß F^- eine depolarisierende Wirkung hat, wird bestärkt, wenn man berücksichtigt, daß F^- als Antagonist gegen Dexamethonium, das ja bekanntlich depolarisierend wirkt, versagt. Von

F^- weiß man nun allerdings auch, daß es die Acetylcholinesterase hemmt.

Koketsu und Gerard (126), ebenso wie Kahlson und Uvnas (115, 116) erklären die Wirkung von F^- aber nur zu einem geringen Teil mit der Hemmung des Enzyms. Ihre Ergebnisse deuten darauf hin, daß die Sensibilität des cholinergen Rezeptors für ACh erhöht wird, bzw. daß die Membranen für das depolarisierende F^- -Ion besser permeabel sind als für Eserin, was auch den beobachteten schnelleren Anstieg der F^- -Wirkung gegenüber der des ACh erklären könnte. Nur bei niedrigen Konzentrationen von F^- überwiegt die Hemmung der Acetylcholinesterase.

Die Gleichzeitigkeit von Atemstillstand und neuromuskulärer Blockade legt zumindest nahe, daß dieser auf die Blockade zurückgeht. Da aber die Unversehrtheit des Atemzentrums zum Zeitpunkt des Atemstillstands noch nicht untersucht wurde, bleibt es unsicher, ob eine Lähmung des Atemzentrums oder eine neuromuskuläre Blockade die Ursache ist.

Wirkung von Fluorid auf den Darm in vivo

F^- erhöht den gastrointestinalen Tonus beim Hund. Die Motilität bleibt unverändert. Durch Atropin war die Wirkung aufzuheben. Ganglienblocker und bilaterale Vagotomie blockieren die Wirkung auf den Darm. F^- wirkt also nicht direkt, sondern seine Wirkung wird neurogen über das parasympathische Nervensystem vermittelt (207).

Was den Wirkungscharakter des Fluorions angeht, so bleibt abschließend festzuhalten, daß die calcipriva Theorie, die die Fluorionwirkung mit der Ausfällung des gewebeeigenen Calciums erklärt, endgültig verlassen werden muß. Das Fluorion ist als ein Protoplasmagift bzw. Zellgift aufzufassen, das zudem vielseitige Wirkungen auf die verschiedenen Organe ausübt.

VI. Letaldosen und toxische Dosen

Inhalation von Fluorwasserstoff in der Konzentration von 1,0 - 1,5 mg/l führt im Tierversuch (Kaninchen) innerhalb von Min. zum Exitus (141). Rosenholtz (185) ermittelte als LD₅₀ bei Ratten 4970 ppm (= 4,06 mg/l) HF nach 5-minütiger Expositionszeit.

Für den Menschen gelten bei Einatmung oder Einwirkung von Fluorwasserstoff (Gas- oder Dampf- form) folgende Konzentrationen (101):

	Letal		Toxisch	Erträglich
	sofort	nach 1-2 Std	1-2 Std.	1/2 - 1 Std.
mg/l	1,0	0,2	0,025	0,01
ml/m ³	1200	250	30	12,5

Der MAK-Wert (1976) beträgt 3 ppm bzw. 2 mg/m³ (19).

Eine Gewöhnung an Fluorwasserstoff existiert nicht (141).

Largent (127) macht folgende Angaben: Konzentrationen bis 0,3 mg % (= 5 ppm) zeigen keine besondere Wirkung. Bei 1 mg % (= 18,4 ppm) empfinden einige Personen Störungen des Wohlbefindens. Bei 2 mg % (= 37 ppm) machen sich Reizerscheinungen bemerkbar, die über längere Zeit nicht toleriert werden können. Bei 6 mg % (= 110 ppm) treten nach kurzer Einwirkung starke Reizerscheinungen auf. 12 mg % (= 220 ppm) können nicht länger als 1 Min. ertragen werden.

Schon 5 ppm sollen Entzündungen der Augen

und Nase hervorrufen (89). Nach Bartellini (9) sollen bei 0,01 mg % HF bereits konjunktivale und tracheale Schleimhautreizungen auftreten.

Ist das Vergiftungsfeld der Flußsäure in erster Linie die Haut, so ist sein Fluorid NaF häufigste Ursache peroraler Vergiftungen mit dieser Giftklasse. Die Letaldosen für NaF variieren ziemlich stark. Die Resorptionsgeschwindigkeit ist von großer Bedeutung (182). Nach Bredemann (26) kann schon eine Lösung von 0,25 g NaF toxische Wirkungen hervorrufen. Gleason (83) berichtet, daß bereits ca. 1 g NaF ernste Vergiftungen verursacht (1). Die tödliche Dosis von NaF nach Bredemann (26) beträgt 10 g, nach Baldwin (8) ebenfalls 10 g, nach Roholm (183) 4 - 5 g, was ca. 50 - 60 mg NaF/kg entspricht.

Diese letzere Dosis NaF sollte auch als Richtwert für die Letaldosis angenommen werden.

Die höchsten Dosen, die bisher überlebt wurden, betrugen 50 - 80 g NaF (166) und 120 g (!) (1). In beiden Fällen war wohl das frühzeitige Erbrechen für die Rettung des Patienten ausschlaggebend.

14 g HF führten den Tod eines Patienten von King herbei. Ein Teelöffel einer 17,3 %igen HF war bei einem Patienten von Fasske (67) tödlich; desgleichen ein Eßlöffel einer 9 %igen Lösung bei einem Patienten von Webster aus dem Jahre 1930.

VII. Vorsichtsmaßnahmen

Die schweren Schäden auch geringer Konzentrationen von Fluorwasserstoff, Flußsäure und deren Salze gebieten zu größter Vorsicht. Verätzungen mit Flußsäure und Inhalationsschäden durch Fluorwasserstoff kommen hauptsächlich in der Flußsäure verarbeitenden Industrie vor. Zahlreiche Verordnungen und Gesetze, die diese Gifte betreffen, sind erlassen worden (z.B. Gesetz über die Beseitigung von Abfällen, AbFG vom 7. Juni 1972; Vorschriften der Arbeitsstoffverordnung vom 8.9.1975; EVO; RID; ADR; GGVS und andere).

Die Berufsgenossenschaften der chemischen Industrie haben ein Merkblatt herausgegeben, in dem die genauen Richtlinien für die technischen und persönlichen Schutzmaßnahmen sowie für Lagerung und Transport dieser Stoffe angegeben sind.

Die Fluoride, hier NaF, sind, wie schon erwähnt, vor allem bei peroralen Vergiftungen vertreten. Verwechslungen mit Zucker, Backpulver, Mehl, Insektiziden und ähnlichem waren in zahlreichen Fällen der Grund für die Vergiftung. Es ist deshalb wichtig, daß diese Gifte im Handel entsprechend gekennzeichnet sind und auf die möglichen Gefahren hingewiesen wird.

VIII. Stoffwechselverhalten

A.: Resorption

Zipkin und Likins (244) bestimmten die Resorption von oral zugeführtem NaF nach verschiedenen Zeitintervallen:

Nach	5 Min.	waren	22 %	resorbiert
"	15 "	"	36 %	"
"	30 "	"	50 %	"
"	1 Std.	"	72 %	"
"	1,5 "	"	86 %	"

10 - 15 % werden wieder aus dem Blut in das Lumen abgegeben. Die Menge ist offensichtlich von der Höhe des Fluorids im Blut und der Durchblutung der intestinalen Gefäße abhängig (227).

Trägt man in einem Koordinatensystem auf die Ordinate die verbleibende Dosis in % logarithmisch gegen die Zeitintervalle im linearen Maßstab auf, so ergibt sich eine Gerade für die ersten 90 Min. Die Menge des den Gastrointestinaltrakt verlassenden Fluorids ist zu jedem beliebigen Zeitpunkt proportional der gerade vorhandenen Menge. Die Geschwindigkeitskonstante beträgt ungefähr $0,0231 \text{ min}^{-1}$ (207), was heißt, daß in 1 Min. 2,31 % der verbleibenden Dosis resorbiert werden.

Der Mensch nimmt natürlich täglich schon in Form von Lebensmitteln und Wasser (fluoridiertes Trinkwasser nicht mitgerechnet) Fluorid auf. Die Menge liegt zwischen ca. 0,4 - 0,8 mg F (96, 97), nach Cholak (43) zwischen 0,2 -

0,3 mg F. Ungefähr 65 % - 88 % werden resorbiert (96, 97).

Die Höhe der Resorption ist von einigen Faktoren abhängig:

1. Eine Reihe von Salzen verringert die Resorption und damit Toxizität von Fluorid, indem diese Salze sich mit dem F verbinden oder Komplexe bilden. Die von mehreren Autoren (199, 108, 21, 173) geprüften Verbindungen sind alle Salze des Aluminiums und Calciums. Magnesium wirkt nur in Konzentrationen von 1000 ppm oder 10.000 ppm, nicht aber bei 100 ppm (234).
2. F^- in organischem Material zugeführt, wird schwerer resorbiert. So wird CaF_2 nur schwach aus Nahrung, beträchtlich aber aus Lösungen resorbiert (129); F^- in Wasser wird leichter resorbiert als F^- in Milch (160).
3. Eine hohe Acidität des Magensaftes bewirkt, daß CaF_2 stärker dissoziiert und besser resorbiert wird, womit sich seine Toxizität erhöht (184).

Resorption erfolgt auch erwiesenermaßen über die Lungen. Nach Inhalation von Fluoriden und Fluorwasserstoff stellten Collings et al (46) eine erhöhte Ausscheidung von F^- im Harn innerhalb der ersten zwei Stunden nach 8-stündiger Expositionszeit fest. Nach Largent (128) war sowohl die urinäre als auch fäkale Ausscheidung von F^- nach Inhalation von Fluorwasserstoff erhöht.

B.: Verteilung

1. Dem Eindringen von Fluorid in den Intrazellulärraum stehen nur geringfügige Hindernisse entgegen, die im Gehirn allerdings ganz beträchtlich sind (37). Ein Vergleich der Verteilung von F^{18} mit dem vornehmlich im Extrazellulärraum vorhandenen Cl ergibt, daß sich F^{18} in einem größeren Volumen als Cl verteilt. Lediglich im Gehirn hat Cl ein größeres Verteilungsvolumen. F überwindet Zellmembranen also relativ leicht, was Carlson nachweisen konnte. Er gab dem Blut von Hunden F^{18} zu und konnte bereits innerhalb von 2 Min. ein Gleichgewicht des Gehalts von F^{18} zwischen Erythrozyten und Plasma feststellen. Dabei verteilt sich F^{18} zu gleichen Teilen (50 %) zwischen Erythrozyten und umgebenden Medium (216). Die relativen Transportraten für die verschiedenen Halogene gehorchten der Reihe: $Cl > Br > F > J$. Es wäre möglich, daß F in den Zellen gebunden wird und F und die anderen Halogene mittels passiver Diffusion in die Zellen gelangen. Bell (16) ermittelte, daß 45 % des i.v. applizierten F^{18} die Blutbahn von Rindern in 2 Min. verließen. Wallace (227) fand im Blut von Ratten nach 15 Min. nur noch 8 % des i.v. applizierten F^{18} . Auch andere Arbeiten (4, 66, 64, 221) weisen alle auf das schnelle Verschwinden von Fluorid aus dem Blut hin. Die Verteilungsgeschwindigkeit ist auch bei oraler Aufnahme nicht wesentlich verändert.

2. Zahlreiche experimenteller Arbeiten erlauben die Feststellung, daß keines der parenchymatösen Organe eine spezifische Affinität für Fluorid besitzt (224, 227, 165, 103, 16, 65, 221). Im allgemeinen entsprechen die Gewebskonzentrationen grob dem Blutspiegel. Ausnahme bildet das ZNS, wo sehr niedrige Konzentrationen gemessen wurden (4, 66, 221). Wahrscheinlich existiert eine wirkungsvolle Blut-Hirn-Schranke für Fluorid. Wie bereits erwähnt, findet schnelle Elimination aus dem Blut statt, was auf die Gleichgewichtsverteilung zwischen extra- und intrazellulärer Flüssigkeit, Ablagerung im Knochen und Ausscheidung über die Nieren zurückzuführen ist. Die Zeitdauer bis zur Einstellung eines Gleichgewichts hängt von der Vascularisation der Gewebe und Organe ab. Die Nieren können, bezogen auf die Gewichtseinheit, innerhalb von 30 Min. nach i.v. Applikation bis zu einem 3-fachen der im Blut vorhandenen Menge F^{18} aufnehmen (66). Diese Beobachtung erklärt sich aus der führenden Rolle dieses Organs bei der Ausscheidung von Fluorid und hat nichts mit einer besonderen Affinität für F^- zu tun. Die Schilddrüse, die ja eine hohe Affinität für das Nachbar-Halogen Jodid besitzt, zeigt für Fluorid keine wesentlich vom Blut abweichende Konzentration. Die Calzifikation beeinflußt die Aufnahme von Fluorid in nichtskeletales Gewebe. Nach Wallace (227) enthielt der Trachealknorpel etwa doppelt so viel F^{18} wie der Xiphoidknorpel, der keine Calzifizierung aufweist. An

Orten lokaler Calcifikation, wie z.B. in der Plazenta, ließen sich F^{18} -Ablagerungen beobachten.

3. Fluorid ist ein "exklusiver bone-seeker" (2217 und erscheint sehr schnell im Knochen (66, 227). Die initiale skeletale Aufnahme-rate von F^- ist sehr hoch, unabhängig von der Art der Applikation. Der Teil der Dosis, der im Skelet erscheint, ist 1,5 - 4,5 mal größer als derjenige im Urin. Die skeletale Ablagerung ist der schnellere Vorgang und bestimmt damit den Umfang der deponierten und ausgeschiedenen Mengen. Nach oraler Applikation von F^{18} nahm die Radioaktivität über dem Knochen um lediglich 15 % ab, während die des Plasmas zum selben Zeitpunkt schon um ca. 85 % zurückgegangen war (34, 35). Der Knochen, und überhaupt alle calcifizierten Strukturen, retinieren also ihr Fluorid. F^- wird durch Austausch mit dem Hydroxylion des Hydroxyapatit-Gitters im Knochen abgelagert, was mit ähnlichen physikalischen Eigenschaften von F^- und OH^- (z.B. Ionenradius) begründet wird.

Untersuchungen am Tier ergaben, daß die vitalen Organe nur einen geringen Teil der gesamten Körperfluoridmenge enthalten (weniger als 1 %). 98 % des gesamten Fluorids sind in den calcifizierten Strukturen lokalisiert. Ein Viertel davon im Schädel und in den Zähnen. Der Muskel enthält nur 1 % des Fluorids oder noch weniger (144).

C.: Elimination

1. Neben der Ablagerung und Retention im Knochen ist die Ausscheidung durch die Niere der wichtigste Mechanismus im Stoffwechselverhalten des Fluorids. Die Niere ist das für die Ausscheidung des Fluorids wichtige Organ. Die Ausscheidung erfolgt schnell. Bereits 11 Min. nach oraler Applikation von F^{18} in Form von NaF^{18} wurden beträchtliche Mengen im Harn gefunden (33). Nach 3 bis 4 Stunden ist im allgemeinen ungefähr ein Fünftel der aufgenommenen Dosis löslichen Fluorids durch den Urin ausgeschieden (33, 243).

Die im Urin ausgeschiedene Menge ist von der aufgenommenen Fluoridmenge abhängig (202).

Zipkin et al (243) gaben ihren Versuchspersonen Trinkwasser, das 1 ppm F enthielt. Die durchschnittliche totale Aufnahme betrug 3,2 mg F. Davon wurden in 24 Stunden 65,1 % ausgeschieden. Die durchschnittliche Ausscheidungs menge betrug relativ konstant 0,1 mg/Std. Bei einer zweiten Versuchsreihe - sie hatte insgesamt 8,1 mg F aufgenommen, davon 5 mg F als NaF - wurden in 24 Stunden 54,1 % ausgeschieden. Während dieses Intervalls war die stündliche Ausscheidung während der ersten Stunde nach Applikation mit 0,7 mg/Std. am höchsten. Danach fiel sie schnell wieder ab und näherte sich nach ca. 11 Stunden der Kontrollrate von 0,1 mg/Std.

Wenn auch nicht prozentual gleich, so

steigt doch die ausgeschiedene Menge mit der aufgenommenen Menge an. Die Ablagerung im Knochen nimmt aber zu, obgleich sich die Ausscheidung erhöht. Da die Ausscheidung im Urin und die Ablagerung im Knochen beide mit erhöhter Resorption korrelieren, kann die Ausscheidung im Urin sowohl als Maß für die aufgenommene Menge als auch als Maß für die Ablagerung im Knochen hergenommen werden (139). Für den Arbeitsschutz ist diese Beobachtung von großer praktischer Bedeutung.

Schwangerschaft und Wachstum beeinflussen die Nierenausscheidung. Sie ist vom 5. bis 8. Monat verringert und erst einige Monate nach der Entbindung wieder normal (78). Bei Erwachsenen ist die Ausscheidung gegenüber Kindern erhöht (77). Der junge Mensch lagert mehr Fluorid im Knochen ab, folglich erscheint weniger Fluorid im Urin.

2. Die Clearance von F^{18} beim Menschen ist unter normalen Bedingungen etwa halb so groß wie die von Kreatinin und mindestens 45 mal, oft sogar 100 mal so groß wie die von Chlorid (34). Die Niere ist also ein wirksames Organ für die Ausscheidung von Fluorid aus dem Blut. Ein spezieller Mechanismus für die Ausscheidung von Fluorid existiert nicht. Es wird über glomeruläre Filtration ausgeschieden. In den Tubuli werden 51 % - 63 % des im glomerulären Filtrat erscheinenden Fluorids rückresorbiert (34). Die Rückresorption ist geringer als die von Chlorid und weist eine umgekehrte Beziehung

zum Harnfluß auf. Diurese mit Mannitol, hypertotonischer NaCl-Lösung oder Chlorothiazid erhöht jeweils die Fluorid-Clearance beim Hund (42, 34). Auch der pH-Wert im Urin beeinflusst die Clearance (238). Die Rückresorption ist bei niedrigem pH (5,0 - 5,6) am höchsten und nimmt mit zunehmenden pH ab. Die Rückresorption von Fluorid verhält sich somit ähnlich wie die der schwachen Säuren. Bei niedrigem pH wird HF gebildet, das leichter rückresorbiert werden kann.

3. Die Menge des in den Faeces ausgeschiedenen Fluorids entspricht meist der Menge des oral aufgenommenen Fluorids, welches nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert wurde. Die fäkale Ausscheidung beträgt 5 % - 30 % der aufgenommenen Dosis, der Durchschnittswert liegt bei 10,3 % (140, 129). Die Faktoren, die die Höhe der Resorption des Fluorids beeinflussen, müssen sich natürlich in umgekehrter Weise auch auf die Höhe der fäkalen Ausscheidung auswirken:

- a) Wird Fluorid in Lösung aufgenommen, gleichgültig ob als CaF_2 , NaF oder Kryolith, so ist die in den Faeces erscheinende Menge sehr gering (2,9 % - 6,9 %). Sie ist um das 10-fache (23 % - 63 %) erhöht, wenn das Fluorid in fester Form der Nahrung zugesetzt wird. Der Prozentsatz der Dosis, der im Körper retiniert wird, nimmt entsprechend ab. McClure et al (149) kamen zu im Prinzip ähnlichen Ergebnissen: CaF_2 in Wasser aufgenommen, wurde zu

15,8 % - 19 % ausgeschieden, hingegen in fester Form mit der Nahrung verabreicht, stieg die ausgeschiedene Menge auf 26,7 % bis 36,2 % an.

- b) Zusatz von Calcium zu einer fluoridhaltigen Lösung ließ im Tierversuch die fäkalen Ausscheidung um das 7-fache ansteigen (235).

IX. Symptome und klinische Befunde

A.: Symptome bei Inhalation von Flurwasserstoff

Hauptgebiet des Schadens ist der obere Respirationstrakt. Die entzündende und korrosive Wirkung auf die Haut und die Schleimhäute der Atemwege äußert sich in Prickeln und Brennen der Haut, Brennen bzw. Stechen in Augen, Nase, Mund und Pharynx, Nasenlaufen, Heiserkeit und Entzündung der Konjunktiven. Cornea-, Nasen- und Mundschleimhaut weisen Hyperämie, zuweilen oberflächliche Erosionen und langsam heilende Ulcerationen auf. Es kommt zu Hämorrhagien in die Bronchialschleimhaut.

Die Symptome treten meist immer ohne Latenz auf. Danach kann es, vor allem in höheren Konzentrationen von Fluorwasserstoff bzw. längerer Expositionszeit, zu Schock, Laryngospasmus, Obstruktion der Bronchien mit zähem Schleim, mehr oder weniger ausgesprochenen Anzeichen von Bronchopneumonie, Dyspnoe und zum Lungenödem mit Exitus kommen (148). In schwereren Fällen kommen auch Erbrechen (171), Abdominalkrämpfe, zerebrale Störungen sowie Sehstörungen vor (226), Symptome, welche wir auch bei der peroralen Fluoridvergiftung finden.

In der Literatur sind mehrere Todesfälle beschrieben worden (232, 53, 148). Der Tod trat 30 Min. bis wenige Stunden nach Exposition ein.

Die post-mortem bestimmten Fluorid-Blutspiegel lagen im Fall Watson et al bei 0,5 mg Fluorid/100 ml, in den beiden Fällen von Greendyke und

Hodge bei 0,3 mg % und 0,4 mg %. Der Calcium-Spiegel im Blut kann erniedrigt sein. Bei Einatmung größerer Mengen von Fluorwasserstoff ist die Fluoridausscheidung im Urin erhöht.

B.: Symptome bei Flußsäureverätzungen der Haut
und des Auges

Eine Einteilung der Flußsäureverätzungen ist nicht unproblematisch, da die Symptomatologie von mehreren Faktoren abhängig ist. Intensität und Schnelligkeit des Auftretens der Symptome variieren neben der Konzentration der Flußsäure noch mit der Menge, der Expositionszeit, dem Resistenzvermögen der betroffenen Hautstelle und der Zeitdauer bis zum Eintreten der Behandlung. Bei der folgenden Einteilung, die im wesentlichen nach der Konzentration der Flußsäure vorgenommen wurde, ist dieser Umstand zu berücksichtigen. Eine andere Einteilung, die ausschließlich auf der Konzentration der Flußsäure basiert, existiert vom National Institute of Health, USA.

1. Bei geringen Konzentrationen von Flußsäure (bis ca. 60 %) und kurzzeitiger Exposition kommt es im allgemeinen zunächst zu einer Rötung und Schwellung der Haut, die unmittelbar keine Schmerzen verursachen muß.

Die Schmerzen treten meist erst nach einer Latenz von mehreren Stunden, bei Konzentrationen mit weniger als 5 % HF sogar erst nach mehr als einem Tag auf. Gelegentlich kann es auch schon im Stadium der Rötung und Schwellung zu

Blasenbildung kommen. Die initialen Symptome der Rötung und Schwellung können aber auch einmal fehlen, und es ist dann nur ein leichtes Brennen der Haut, das sich schnell zurückbildet, zu verspüren (94). Eine äußerlich intakte Haut ist aber kein Grund zu mangelnder Vorsicht. Die Flußsäure kann die intakte Haut durchwandern, ja sogar die Fingernägel durchdringen (195) und trotzdem zu einer Schädigung führen.

Erfolgt während des entzündlichen Stadiums keine ärztliche Behandlung, so schreitet die Verätzung unweigerlich bis zur Kolliquationsnekrose fort. Durch richtige und rechtzeitige Behandlung kann aber die gefürchtete Progression und die drohende Nekrosenbildung verhindert werden.

Auch bei sehr geringen Konzentrationen von Flußsäure und kurzer Expositionszeit darf die Gefahr einer Schädigung nicht unterschätzt werden. Kurzzeitige Exposition mit bereits 10 %iger Flußsäure führte zu beträchtlichen Verätzungen (120) mit weißlicher Verfärbung und starken Schmerzen. Nach Craig (48) ist schon mit 3 %iger Flußsäure und längerer Expositionszeit eine erhebliche Wirkung hervorgerufen worden. Eine Reihe schwerer Hautverätzungen wurde bei Fensterputzern beobachtet, die mit Reinigungsmitteln arbeiteten, denen vom Unternehmer 10 %ige Flußsäure zugesetzt war (6).

2. Bei höheren Konzentrationen (60 %) verfärbt sich die Haut nach der Latenzzeit sofort grau-gelblich-weiß, ohne daß es zuvor zu dem eben beschriebenen entzündlichen Stadium gekommen wäre. Es bilden sich dann aber Pusteln und Bläschen, die mit einer geleeartigen, trüben Flüssigkeit gefüllt sind. Die Bläschen enthalten viele kleine Partikel nekrotischen Gewebes. Nach Eröffnung der Blasen ist meist ein geschwüriger Grund sichtbar.

Wasserfreie Flußsäure zerstört die Haut sofort (98). Gesättigte oder nahezu gesättigte Dämpfe ätzen ebenfalls sehr schnell und ähnlich stark wie die wasserfreie, flüssige Säure (94, 13). Die Schmerzen treten sofort auf.

Im weiteren Verlauf zerfällt die Haut durch Kolliquationsnekrose, so daß sehr schlecht heilende Ulcera entstehen. Die Schmerzen, die sehr lange anhalten, können sich bis zur Unerträglichkeit steigern. Gegen sie haben schon Opiate versagt (95, 13). Es soll zu einer Immobilisation des natürlichen Calcium im Gewebe kommen, was in einer Nervenstimulierung durch Verschiebung der Kaliumionen resultiert (120).

Gefürchtet ist der progressive Charakter der Flußsäureverätzung. Die Zerstörung des Gewebes schreitet in der Fläche, besonders aber in der Tiefe voran, was oberflächlich das Bild einer relativ harmlosen Verätzung vortäuschen kann (49). Im Fall Schuermann (195) dauert die Flächenausdehnung sechs Tage, die Tiefenausdehnung kam gar erst nach 5 Wochen zum Stillstand, ähnlich im Fall Beck (13).

Die Flußsäureverätzung bricht also aus der von Lewin (133) angegebenen Charakterisierung der Säureverätzungen aus, wonach eine Koagulationsnekrose, oberflächliche Gewebedestruktion und schnelle Heilung erfolgen müßte.

Verteilung der Flußsäureverätzungen auf die verschiedenen Körperregionen:

Blunt (1964)		Iverson et al (1971)	
29 Fälle ⁺		96 Fälle	
Obere Extremität	21	Obere Extremität	71
Untere "	10	Kopf und Hals	10
Stamm	2	Untere Extremität	7
Gesicht	1	Stamm	2
		Andere	6
+		(Lunge, Auge, Scrotum)	
Einige Patienten waren an mehreren Körperstellen betroffen.			

Eine Prädispositionsstelle stellt das subunguale Gewebe dar (52). Das Fehlen eines stratum corneum erleichtert es der Flußsäure unter der Spitze des Fingernagels in die empfindliche Matrix vorzudringen. Diese Schädigungen sind extrem schmerzhaft. Das weiche Gewebe wird zum Großteil zerstört und nimmt eine grünlich-graue, stumpfmatte Farbe an. Der Knochen der distalen Phalanx kann angegriffen und zerstört werden, was sogar schon die Amputation einiger Endpha-

langen notwendig machte. Sind die Fingernägel betroffen, so sind sie eigentümlich gelblich-grau und glanzlos. Sie sterben ab und werden abgestoßen.

Tschantz und Favre (220) beobachteten nach einer Flußsäureverätzung eine nekrotisierende Pankreatitis, die sie auf einen Streßmechanismus als Auslöser zurückführen.

Am Auge bewirken schon feinste Sprüher von konzentrierter Flußsäure einen erheblichen Verlust des Epithels der Cornea und der Conjunctiven. Es kommt zu einem starken Ödem der Lider, der Conjunctiven und der Cornea (89). Bei Kontakt mit größeren Mengen wird die Cornea völlig trüb, und nur noch Lichtwahrnehmung ist möglich (111). Die Gefahr des Augenverlustes ist sehr groß.

C.: Symptome und klinische Befunde bei peroraler Vergiftung

Intoxikationen aufgrund von Unfällen, Tötung und Selbstmord sind nicht ungewöhnlich. Hierbei sind vor allem die Fluoride (NaF , Na_2SiF_6), weniger die Flußsäure, zu nennen. Massenvergiftungen ernsthaften Ausmaßes wurden durch Verwechslung des Giftes mit Zucker, Puder u.ä. hervorgerufen (134, 107). Die Vergiftung in Kiel 1935 mit zwei Todesfällen wurde zunächst in Unkenntnis als Botulismus diagnostiziert.

Mehrere Faktoren beeinflussen die Toxizität

des Fluorids und sind bei einer akuten Intoxikation zu berücksichtigen:

1. Magnesium- und Aluminiumsalze, Ca^{++} und P^+ verringern die Toxizität, indem sie die Resorption herabsetzen (siehe VIII A).

2. Die Acidität des Magensaftes erhöht die Toxizität von CaF_2 . Wahrscheinlich geht das CaF_2 leichter in Lösung und wird dadurch besser resorbiert (184). Die Acidität des Magensaftes bewirkt auch, daß immer Flußsäure nach folgender Gleichung gebildet wird:



3. Einschluß in organisches Material setzt die Resorption von F^- herab. In der Nahrung aufgenommen, wird F^- weniger stark resorbiert als in wässriger Lösung, in Milch weniger als Wasser (siehe VIII A).

4. Alter und Wachstum: Ausgewachsene Ratten reagieren auf eine Vergiftung empfindlicher als junge Ratten (167). Die Letaldosis von NaF bei 100 - 200 g schweren Ratten ist gegenüber 200 - 300 g schweren Ratten um das Doppelte erhöht.

Der junge Mensch retiniert mehr F^- als der Erwachsene. Die Toxizität des F^- nimmt deshalb zu.

5. Fett in der Nahrung verstärkt die Retention und Toxizität des F^- (154, 32).

6. Bei Laktation und Schwangerschaft ist die Retention des F^- ebenfalls erhöht (siehe VIII C).

Aus Autopsien (134) geht hervor, daß die Schnelligkeit des Auftretens der Symptome mit der Menge des oral aufgenommenen F^- korreliert.

Auftreten innerhalb	NaF (in g), im Magen gefunden
15 Min.	17,2
60 Min.	3,7
18 Std.	0,18

Im Fall Abukurah et al (1), wo ca. 120 g NaF eingenommen wurden, traten die Symptome sofort auf.

Die Symptome treten meistens in zwei Phasen auf. Zuerst imponiert das Bild einer Gastroenteritis. Später manifestieren sich die neurologischen Symptome. Die zwei Phasen müssen aber nicht streng getrennt auftreten. Auch kann die 2. Phase, besonders in leichteren Fällen, fehlen.

1. Gastrointestinale Symptome: Nausea, Erbrechen, hämorrhagische verschorfende Entzündung und Verätzung an den Schleimhäuten des Pharynx und des Mundes. Krampfartige abdominale Schmerzen und Diarrhoe bestimmen größtenteils das klinische Bild. Erbrechen erfolgt abrupt, zum Teil gleichzeitig mit den Diarrhoen. Erbrochenes und der Stuhl sind bluthaltig. Excessive Salivation und Polydipsie sind vorherrschend. Nur ganz selten fehlen die gastrointestinalen Symptome (171).

2. Neuromuskuläre Symptome: Nach einem kurzen Intervall kommt es gewöhnlich in der 2. Phase zu klonischen und tonischen Konvulsionen. Sie sind häufig auf Arme und Beine begrenzt, können aber auch das ganze System ergreifen. Begleitet werden sie von Muskelschmerz, Muskelfibrillationen und gelegentlich, carpopedalen Spasmen. Extreme Muskelschwäche ist ein charakteristisches Bild dieser Vergiftung. Paresen der betroffenen Muskelgruppen können vorkommen, besonders am Auge, Gesicht, Hand und der unteren Extremität. Dysphagie und unkoordinierte Augenbewegungen, ebenso wie Sprach- und Artikulationsschwierigkeiten wurden beobachtet. Fast niemals verlieren die Patienten das Bewußtsein. Spontandefäkation und -Miktion wie bei epileptischen Anfällen kommt nicht vor.

Herz und Atmung: Cyanose, Tachykardie, Hypotonie (zunächst kann es kurz zu einer Hypertonie kommen), schwache Herztöne und schließlich Kammerflimmern. Flache unregelmäßige Atmung, Dyspnoe, blasse Haut. Schweißsekretion und Ausscheidung eines dick-mukoiden Schleims aus Nase und Mund lassen erkennen, daß Herz und Atmung betroffen sind. Von Herzversagen und Lungenödem als Spätkomplikation wurde berichtet (67). Das klinische Bild eines Schocks ist nicht immer deutlich ausgeprägt.

Weniger häufig kommen Urticaria (79, 134, 68), fibrilläre Kontraktionen der Skelettmuskulatur (68, 172) und subcutane Hämorrhagien vor. Starke Kopfschmerzen traten bei Vergiftungen

mit NaF (90) und Na_2SiF_6 (110) auf. Selten kommt es im Verlauf der Vergiftung zu Fieber. Bell (15) beobachtete rechtsseitige Ptosis, Exophorie und Diplopie, Heydrich (107) Ösophagale Spasmen.

Zur Differentialdiagnose halte man sich vor allem an das auf die gastrointestinalen Symptome folgende neurologische Bild, vor allem an die tetanieformen Convulsionen ohne Verlust des Bewußtseins, was ja schon auf ein calciprives Gift hinweist. Im Unterschied zur Oxalsäurevergiftung kommen bei akuten Fluoridvergiftungen keine Nierenkoliken vor, auch weist der Urin nicht die charakteristischen Calcium-Oxalatkristalle auf. Wegen des Fiebers müssen schon andere Arten der akuten Gastroenteritis wie Dysenterie, paratyphoide Infektionen, Botulismus etc. ausgeschlossen werden. Bei diesen Krankheiten ist das Fieber das Kardinalsymptom und taucht sofort bei Beginn der Krankheit auf. Bei der Fluoridvergiftung kommt es selten vor und niemals zu Beginn der ersten Stufe. Schwierigkeiten kann die Differentialdiagnose zu cerebralen Gefäßkrankheiten bereiten (226).

Der Tod tritt meist durch Schock im Initialstadium oder durch die neurologischen und cardiovascularen Manifestationen während der zweiten Stufe der Vergiftung ein.

Der schnelle Verlauf der Vergiftung erschwert die Diagnose und die Erhebung von klinischen Laborwerten. Die Laborwerte sind zudem nur sehr

spärlich und zum Teil wenig signifikant. Die frühzeitige Identifizierung des Giftes ist deshalb besonders wichtig.

F^- wirkt auf Glas ätzend. Erbrochenes oder der Mageninhalt kann so auf einen vorhandenen Fluoridgehalt geprüft werden (166). Werden klinische Proben entnommen, so ist auf lokale Kontamination und eine mögliche Schädigung des Patienten zu achten.

Daneben kann am besten mittels einer ionenselektiven Elektrode, der Fluoridgehalt im Plasma und Urin bestimmt werden (75, 105).

Signifikant ist der Calciumspiegel im Serum. Rabinowitch (171) fand eine Hypocalcämie von 2,6 % im Serum, Müller und Bock (159) ermittelten bei der Blutuntersuchung kurz vor dem Exitus ihres Patienten 2,2 mval Calcium, Malletz (142) fand post mortem im Blut 5,8 mg % Calcium.

Da im Urin keine Calciumfluoridkristalle gefunden wurden, ist anzunehmen, daß der Calciumspiegel anders als durch Ausfällung des Calciums erniedrigt wird (Bindung an Zellmembranen? s. V, Wirkung am isolierten Herzpräparat).

Waldbott (226) hat in eigenen Untersuchungen Bestimmungen von Calcium und Phosphat im Blut an 81 Patienten kurz vor und nach oraler Applikation von 15 mg NaF durchgeführt. Nur in einigen wenigen Fällen war eine deutliche Ant-

wort auf die - allerdings geringe - Testdosis zu verzeichnen. 1 1/4 Std. nach Applikation wichen jedoch im allgemeinen die Calcium- und Phosphatspiegel ziemlich voneinander ab. Keine Korrelation bestand zwischen den Calcium- und Phosphatwerten und gleichzeitig vorhandenen Symptomen.

Abukurah (1) beobachtete neben Hypocalcämie auch eine Hypokaliämie und Hypomagnesämie.

Pathologische Befunde:

Die Hauptbefunde kommen aus der Mucosa des Gastrointestinaltraktes: Akute hämorrhagische Gastroenteritis mit Stellen von Hyperämie, Ödem und Hämorrhagien, welche sich unregelmäßig über den Magen, das Duodenum, manchmal auch im oberen Teil des Jejunum, im Ösophagus und in der Mundhöhle verteilen. Das Colon zeigt normalerweise kein pathologisches Bild. Die Schäden gehen auf das Fluorion und HF-Molekül zurück und entstehen auch bei intravenöser Injektion (184).

Bei einer Intoxikation mit 17,3 %iger Flußsäure mit letalem Ausgang fand Faske (67) erhebliche Veränderungen in der Herzmuskulatur. Es waren nadelstich- bis erbsgroße Flecken zu finden. Die pathologischen Veränderungen waren auf die Muskelzellen beschränkt. Die Muskelfasern waren zersplittert und ihre Kerne nicht mehr vorhanden. Im Fall Geldmacher - v. Mallinckrodt et al fiel im Gegensatz zur übrigen Muskulatur am Herzen histologisch eine umschriebene Aufquellung des Sarkoplasmas mit Hervor-

treten von einzelnen Fibrillen auf, sowie eine umschriebene Leukozytose um die Kapillaren. Möglicherweise ist dieser Befund in Anlehnung an Fasske als Vorstufe einer blanden Nekrose zu verstehen.

Da andere Autoren von derlei Befunden bei Vergiftungen mit Salzen der Flußsäure nicht berichten, liegt nahe, daß die eben beschriebenen Veränderungen speziell auf die Wirkung der Flußsäure zurückgehen.

Daneben lassen sich manchmal auch finden: Blutstauung in Leber und Nieren (198), degenerative Prozesse im Herzmuskel (79, 82), fettige Degeneration des Herzmuskels, der Leber und Nieren, kapilläre Blutstauung im Cortex (80), toxische Nephritis, Emphysem an den Lungengrenzen (134), Blutextravasat in der Bronchialschleimhaut (142) und Lungenödem. Wahrscheinlich gehen diese letzteren Veränderungen auf eine Inhalation von Spuren des Giftes vor der oralen Aufnahme zurück.

X. Therapie

A.: Therapie der Flußsäure- (Fluorwasserstoff-) und Fluoridverätzung

1. Umspritzung mit Calcium-gluconicum

Auf der These der calcipriven Wirkung der Flußsäure aufbauend, haben Fredenhagen und Wellmann (71) als erste die lokale Injektion von Calcium-gluconat (10%) als Therapie empfohlen. Sie gehen dabei von der Vorstellung aus, daß durch die lokale Um- und Unterspritzung des verätzten Hautbezirks mit Calcium-gluconicum das schädliche Fluoridion in Form von schwer löslichem und gewebsneutralem Calciumfluorid (CaF_2) ausgefällt wird.

Intravenöse Injektionen von Calcium-gluconicum sind wertlos, da sie nicht zu einer ausreichenden Konzentration des Calcium an den betroffenen Stellen der Haut führen.

Seitdem sind neben der klinischen Anwendung dieses Therapievorschlags von Fredenhagen und Wellmann auch zahlreiche Tierexperimente unternommen worden.

Paley und Seifter (163) erzielten durch s.c. Injektion von Calcium-gluconicum (3%) innerhalb 8 Std. nach Applikation der Flußsäure eine signifikante Verringerung der Heilzeiten der Verätzung. Mehrmalige Behandlung in Intervallen von 24 Std. brachte keine zusätzliche Verbesserung.

Die Ergebnisse von Quevauviller und Vu Ngoc Huyen (169) zeigen, daß die Heilzeiten und die Flächen-

ausdehnung der Verätzung durch s.c. Injektion von Calcium-gluconicum (10%) gegenüber unbehandelten und lediglich mit Wasserabspülungen behandelten Tieren verkürzt sind. Die Intensität des Schadens im Gewebe ist herabgesetzt. Zusatz von Ca-gluc. (10%) zu einer Heilsalbe (vaseline goménolée 5%), die als Adjuvans das Eindringen des Calciums in die Haut erleichtern soll, lieferte ebenfalls gute Erfolge und führte auch bei einigen Tieren zur Verkürzung der Heilzeiten. Allerdings war die s.c. Injektion von Hydrocortison (1%) genauso erfolgreich wie die Behandlung mit Ca-gluc., weswegen sich die Autoren nicht für eine der beiden Methoden entscheiden wollen.

Auch Iverson und Laub (112) wiesen nach, daß durch lokale Injektion von Ca-gluc. (10%) die Progression des Gewebeschadens verhindert, und eine deutliche Verkürzung der Heilzeiten erreicht wird. Die Behandlung mit Ca-gluc. war sowohl der Behandlung mit Magnesium wie auch der Behandlung mit eisigen Hyamine-Umschlägen bzw. -Bädern, wie sie neuerdings von Reinhardt et.al (176) und Wetherhold und Shepherd (137) zur Behandlung vorgeschlagen wird, überlegen. Die Wirkung von Hyamine, einer quartenären Ammoniumbase von relativ hohem Molekulargewicht, soll auf vier möglichen Reaktionen beruhen: a) Austausch von Chlorid gegen Fluorid. b) Änderung der Permeabilität der Zellmembran. c) Reduktion der Oberflächenspannung. d) Als sekundärer Effekt: Schutz vor einwandernden Mikroorganismen.

Die niedrige Temperatur der Bäder bzw. Umschläge soll außerdem die Blutgefäße und Lymphbahnen verengen und so das Eindringen von F^- ins Gewebe erschweren.

Verwendet wurden 52%-ige und 26%-ige Flußsäure: In der ersten Gruppe (52% HF) verhinderte die Behandlung mit Ca-gluc. in 80% der Fälle ein Voranschreiten des Gewebeschadens. Die übrigen Fälle entwickelten kleine Ulcera, die in durchschnittlich 17 Tagen abheilten. Die Behandlung mit Hyamine-Umschlägen verhinderte in lediglich 25% der Fälle eine Progression der Verätzung, und dies auch nur in den $1\frac{1}{2}$ Std. der Applikation. 72 Std. später war eine Progression festzustellen. $MgSO_4$ -Umschläge waren in 80% der Fälle zunächst erfolgreich, lieferten später aber ähnliche Ergebnisse wie die Hyamine-Behandlung. Die Heilzeiten betrugen 25 Tage, die der Kontrollgruppe 23 Tage. In der zweiten Gruppe (26% HF) verhinderte die Calcium-Therapie in allen Fällen eine Progression des Schadens. Die Hyamine- und Magnesium-Behandlung zeigte wiederum nur während der Dauer der Applikation und auch da nur in 60% der Fälle eine Wirkung. Die Heilzeiten glichen in etwa denen der Kontrollgruppe.

Das "Rationale" der Calcium-Therapie verdeutlicht gut die in-vitro-Studie von Shirley et.al (200). Die Haut von Guinea-Schweinen wurde verschiedenen Konzentrationen von HF bzw. NaF ausgesetzt. Die gesetzten Schäden wurden a) an der Akkumulation von 3-Phosphoglycerat (Hemmung der Enolase), b) der Hautatmung, c) der Tetrazoliumreductaseaktivität gemessen. Die Hemmung der Enolase konnte durch

Überführen in frisches, F^- -freies Medium aufgehoben werden, was dem Abspülen mit H_2O vergleichbar ist. Dabei wird jedoch das F^- nur von der Oberfläche der Verätzung entfernt. Der Zusatz von $CaCl_2$ war genauso erfolgreich. Die Konzentration von F^- nahm auf nicht-toxische Werte ab. Magnesium erwies sich weniger tauglich als Calcium die F^- -Konzentration zu erniedrigen, $CaCl_2$ war besser geeignet als Ca-gluc. Weder $CaCl_2$ noch Ca-gluc. erwies sich für die Zelle in vitro als toxisch. Hyamine war ohne signifikante Wirkung auf die F^- -Konzentration. Die Vorstellung, daß es F^- abfängt, muß also aufgegeben werden.

Auch der Vergleich in der klinischen Anwendung weist die Ca-gluc.-Therapie als erfolgreiche Methode aus.

Aufstellung nach Iverson et al. (111):

Behandlungsmethode	Zahl der Fälle	Progression der Verätzung nach Therapie	Progression nach Therapie in %
1. Ca-gluc.-Injektion	28	1	4
2. Zephiran-Bäder	19	8	42
3. Mg-oxid-Paste	3	1	33
4. Steroidsalbe	7	1	14
5. NH_3 -Bäder	5	1	20
6. $MgSO_4$ -Bäder	13	5	38
7. Andere	10	7	70

(Benzalkoniumderivat)

Der Gebrauch von NH_3 und NH_4^+ sollte schon deshalb unterbleiben, weil Ammonium-(bi)-fluorid gebildet wird, das selbst korrosiv wirkt (49, 48). Ammoniumfluorid (2%) auf die menschliche Haut gebracht, er-

zeugt Blasenbildung (69). Zudem ist die Bekämpfung der Verätzung mit NH_3 ganz illusorisch, da die Fluß"säure" eine schwache Säure ist.

Daß die Calcium-Therapie der Magnesium-Therapie (Bildung von schwerlöslichem MgF_2) überlegen ist, konnte auch Beck (13) an einem Patienten beobachten, bei dem abwechselnd eine Calcium- und Magnesium-Therapie durchgeführt wurde.

Die Aufstellung von Dibbel et al. (52) belegt ebenfalls gute klinische Erfolge mit der Ca-gluc.-Injektion und macht zugleich deutlich, wie wichtig eine frühzeitige Behandlung der Flußsäureverätzung ist. Konnte durch Ca-gluc.-Injektionen sofort nach Eintritt des Schadens in 100% der Fälle ein Gewebsverlust vermieden werden, so kam es bei gleicher Behandlungsmethode 24 Std. nach der Exposition mit Flußsäure in 100% der Fälle zu einem Gewebsverlust.

Haar (94) konnte mit der Ca-gluc.-Therapie bei einer Verätzung, die schon Blasenbildung zeigte, den Prozeß zum Stillstand bringen und eine Nekrosenbildung verhindern. Auch Blunt (20) berichtet von Erfolgen mit der Ca-gluc.-Therapie.

An einem Fall von Iverson et al. (111) wurde die schmerzlindernde Wirkung der Ca-gluc.-Injektion (95, 52, 28, 29) ganz augenscheinlich. Nach einer Verätzung des Gesichts mit 75%-iger Flußsäure wurde nur die Nase nicht mit Ca-gluc. (10%) untergespritzt. Sie allein blieb schmerzhaft. Eine Injektion mit Ca-gluc. (10%) befreite schließlich den Patienten auch von diesen Schmerzen. Trotz der Ein-

wirkung der hochprozentigen Flußsäure kam es zu keinem Gewebsverlust im Gesicht.

Sicherstes Zeichen für einen Erfolg der Behandlung ist damit das Nachlassen der Schmerzen. Der Schmerz gilt als Leitsymptom. Solange er anhält, soll deshalb die Injektion mit Ca-gluc. (10%) fortgeführt werden (95, 111, 52). Die Zahl der Injektionen ist aber so gering wie möglich und so hoch wie nötig zu halten, da a) Ca-gluc.-Injektionen selbst, vor allem in das subunguale Gewebe, sehr schwerzhaft sind, sie b) zu Infektionen neigen (52), c) die Gefahr besteht, daß es zu Drucknekrosen und Schorfbildung insbesondere an den Fingern kommt (150, 10). Obwohl immer wieder auf die Gefahr hingewiesen wird, wurden ernsthafte Geweschädigungen selbst nach mehrmaliger Injektion von Ca-gluc. nicht beobachtet.

Blunt (20) empfiehlt die - notfalls auch mehrfache - Injektion von Ca-gluc. (10%) in Kombination mit 1% Xylöcain. Bei initialer Injektion eines Lokalanästhetikums erwies sich die Ca-gluc.-Injektion als weniger schmerzhaft, was er an einem Patienten, der sich zu gleicher Zeit fast gleich große Verätzungen am Fußrücken zuzog, nachweisen konnte. Hält man jedoch streng daran fest, daß das Nachlassen der Schmerzen nach lokaler Injektion von Ca-gluc. (10%) das Zeichen für eine erfolgreiche Behandlung ist, und der Schmerz das Leitsymptom für weitere Injektionen darstellt, so ist der Zusatz eines Lokalanästhetikums nicht unbedingt von Vorteil. Die Injektionen sind zwar weniger schmerzhaft, und die Schmerzen selbst werden prompt be-

seitigt, dafür aber kann Schmerzfreiheit nicht mehr als Ausdruck einer erfolgreichen Therapie angesehen werden. Dem behandelnden Arzt geht hierbei eine wichtige Kontrollmöglichkeit verloren, wichtig deshalb, weil die Flußsäureverätzung besonders in die Tiefe fortschreitet und oberflächlich relativ harmlos aussehen kann.

In einigen Fällen versagte die Ca-gluc.-Therapie (13, 195, 192, 48, 49). Im Fall Beck (13) und Schmidt-Tintemann (192) war aber wohl der späte Beginn der Behandlung, im Fall Schuermann (195) die intravenöse Injektion des Ca-gluc. für den schlechten Verlauf maßgebend. Im Fall Dale (49) lag eine großflächige Verätzung vor. Die ganze Hand war betroffen.

Bei großflächigen Verätzungen ist die Ca-gluc.-Therapie außerdem schon deshalb problematisch, weil die ausreichende Um- und Unterspritzung des betroffenen Gebietes mit Ca-gluc. zuviel Zeit in Anspruch nehmen würde und dem Patienten diese Prozedur nicht zuzumuten ist.

Anhaltende Schmerzen selbst nach mehrmaliger Injektion von Ca-gluc. ins betroffene Ätzgebiet geben das Kriterium für das Scheitern dieser Therapie ab und zeigen an, daß eine Excision der betroffenen Hautstellen vorgenommen werden muß. Um die Indikation für einen chirurgischen Eingriff zu stellen, schlägt Craig (48) außerdem vor, Nadelstichproben heranzuziehen: Nach einer Beobachtung von Jackson (113) wird nämlich nicht nur bei völliger Zerstörung der Haut, sondern manchmal auch bei partieller Zerstörung in der Tiefe der

Haut eine Analgesie auf Nadelstiche beobachtet. Anhaltende Schmerzen und eine positive Nadelstichprobe sowie ausgedehnte Verätzungen mit bereits irreversibel geschädigten Hautpartien bildeten demnach die Indikation für eine chirurgische Intervention. Die Analgesie auf Nadelstiche kann dem mit der Behandlung beginnenden Arzt vor allem in Fällen, in denen die Epidemis nur gering oder gar nicht geschädigt ist, anzeigen, ob die tieferen Schichten der Haut zerstört sind. Tritt die Analgesie auf Nadelstiche erst nach bereits durchgeführter Behandlung ein, so ist klar, daß die Zerstörung des Gewebes unter und trotz der Behandlung Platz gegriffen hat.

2. Intraarterielle Injektion mit Calcium-gluconicum

Die guten Ergebnisse mit der Umspritzung des verätzten Gewebes mit Ca-gluc. führten zu der Überlegung, ob die Wirksamkeit durch intraarterielle Injektion weiter zu verbessern wäre. Ein jüngster Vortrag von Köhnlein (1977), der an einem Patienten mit Flußsäureverätzung eine intraarterielle Injektion vornahm und über ausgezeichnete Ergebnisse berichten konnte, war für Bartels (Klinikum r.d.I.) und mich Anlaß sich mit dieser Methode genauer auseinanderzusetzen. Unter Bartels' et al.¹⁾ (Chir. Klinik im Klinikum r.d.I. der TU München)

1) Persönliche Mitteilung. Vortrag am dt. Chirurgenkongreß 1980; erscheint demnächst.

wurden im Tierexperiment Studien durchgeführt, die die therapeutische Wirksamkeit der intraarteriellen Ca-Injektion in die einen verätzten Bezirk versorgende Zentralarterie verglichen mit der herkömmlichen Therapie der lokalen Ca-Unterspritzung untersuchten.

Die Experimente wurden am Kaninchenohr durchgeführt, da hier eine gut zugängliche Zentralarterie vorliegt. Es wurde 42%-ige und 72%-ige Flußsäure verwendet. Die Kaninchenhaut des Ohres wurde vorher rasiert und mit Aceton abgewaschen. Die Expositionszeit mit der Flußsäure betrug einmal 5 Minuten und einmal 10 Minuten in Allgemeinanästhesie. Danach erfolgte Abspülung der verätzten Stellen unter fließend kaltem Wasser.

Um die alleinige Wirkung der intraarteriellen Ca-Injektion sowie der lokalen Ca-Infiltration im Gewebe zu ermitteln, wurde die Ca-Therapie zunächst am nicht verätzten Kaninchenohr untersucht.

Eine Schädigung des vasculären Systems durch die intraarterielle Ca-Injektion, selbst in 25%-iger Konzentration, konnte aufgrund der experimentellen Ergebnisse ausgeschlossen werden. Die Auswertung erfolgte hierbei photographisch, jeweils mit demselben optischen System bei liegendem Maßstab, histologisch und mikroangiographisch nach Ganzkörperperfusion der Tiere mit Micropaque und folgender Röntgenaufnahme der Ohren. Systemische Komplikationen cardiovasculärer Art auch nach Volldigitalisierung der Tiere oder Störungen der Blutgerinnung konnten bei wiederholten intraarteriellen Injektionen ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Die paraarterielle Ca-Injektion führte zu einer

vorübergehenden Entzündung des perivaskulären Gewebes ohne Occlusion der Zentralarterie.

Bei der alleinigen lokalen Ca-Infiltration wurde eine Gewebsschädigung in Form einer Entzündung und geringgradigen Nekrose gefunden, während dieser traumatische Effekt bei der lokalen Infiltration mit der gleichen Menge einer 0,9%-igen NaCl-Lösung ausblieb.

Im Anschluß an diese Voruntersuchungen wurden quantitativ genormte Verätzungen am Kaninchenohr im Vergleich zur unbehandelten anderen Seite und im direkten Seitenvergleich nach unterschiedlich langer Einwirkungsdauer der Säure mit lokaler Ca-Umspritzung bzw. intraarterieller Ca-Injektion in die Zentralarterie des Ohres behandelt. Die Therapie erfolgte hierbei sofort, 1 Std., 2 Std., 4 Std., 8 Std. und 24 Std. nach Verätzung. Die Auswertung erfolgte wieder photographisch, histologisch und microangiographisch.

Ergebnisse:

1. Die lokale Ca-Infiltration führt zu einer Abschwächung des nekrotischen Prozesses und zu verkürzter Heildauer verglichen mit der unbehandelten Seite. Die Infiltration mit 20%-igem Ca-gluc. war relativ erfolgreicher trotz der Tatsache, daß die Infiltration mit einer derartigen Lösung zu der oben beschriebenen Gewebsschädigung führt.
2. Die intraarterielle Ca-Injektion in die Zentralarterie des verätzten Bezirks ist der lokalen Ca-Infiltration eindeutig überlegen. Die besten Ergebnisse waren nach sofortiger intraarterieller Injektion zu erreichen. Aber selbst

nach verzögert aufgenommener Therapie war der Stillstand der Gewebszerstörung immer noch deutlicher ausgeprägt als bei der lokalen Umspritzung unter sonst gleichen Bedingungen. Nach 24-stündigem Intervall bis zum Einsatz der intraarteriellen Injektion war kein Unterschied zwischen beiden Methoden mehr feststellbar.

3. Es zeigte sich weiterhin, daß die intraarterielle Injektion von 20%-igem Ca-gluc. wirksamer ist als die von 10%-igem Ca-gluc.

Die Erklärung für die bessere Wirksamkeit der intraarteriellen Injektion liegt wohl im rascheren Anfluten über das Kapillarsystem und der gleichmäßigen Verteilung am Wirkort und nicht in einer Erhöhung des Ca-Gewebespiegels. Nuklearmedizinisch und analytisch-chemisch war nachzuweisen, daß bei lokaler Ca-Umspritzung der Ca-Gewebespiegel nach 30 Min. um den Faktor 100 und nach 24 Std. noch um den Faktor 2 erhöht war.

Auf Grund dieser Ergebnisse empfiehlt sich die intraarterielle Ca-Injektion im Bereich der Hand, da hier eine gut zugängliche Zentralarterie vorliegt. Die ermutigenden experimentellen Ergebnisse konnten mittlerweile auch in einigen klinischen Fällen von Herrn Privatdozent Dr. M. von Clarmann (Toxikologische Abteilung des Klinikums r.d.I. der TU München) bestätigt werden. Bei einem Patienten mit hochgradiger, bereits dunkelgrau verfärbter Verätzung der Endphalangen I, II, III mit starken Schmerzen, die vorher vergeblich mit Ca-Infiltrationen sowie Morphium behandelt worden waren, kam es sofort nach der intraarteriellen Ca-Injektion zum Schmerzstill-

stand und Sistieren der Gewebszerstörung. Schon nach 2 Tagen war eine so gute Heilungstendenz sichtbar, daß der Patient entlassen werden konnte. Bei einem zweiten, mit dieser Methode ebenfalls erfolgreich behandelten Patienten wurde nachher eine microangiographische Kontrolle des injizierten Gefäßsystems durchgeführt und keinerlei Gefäßschäden festgestellt.

3. Zweistufentherapie

Die folgende Therapie, wie sie auch im Merkblatt der chemischen Berufsgenossenschaften empfohlen wird, baut ebenfalls auf dem Prinzip der Fällung der F^- -Ionen zu schlecht löslichem CaF_2 auf und verwendet zu den Ca-gluc.-Injektionen neben Procain noch Hyaluronidase.

Die Injektion erfolgt im Zweistufenverfahren(241):

Lösung I: Eine Trockenampulle Hyaluronidase wird in 30 ml 2% Procain aufgelöst.

Lösung II: 4%-iges Procain wird zu gleichen Teilen mit 20%-igem Ca-gluc. gemischt, so daß die Mischung 2% Procain und 10% Ca-gluc. enthält. Die Lösung soll keine Hyaluronidase enthalten. Sie ist sofort anschließend an Lösung I im Mengenverhältnis 2:1 (z.B. 2 ml (I): 4 ml (II)) zu injizieren, bis die Schmerzen verschwinden. Bei Wiederauftreten der Schmerzen soll die Behandlung Tag und Nacht unter Umständen mehrfach wiederholt werden.

Die Hyaluronidase soll "die Resorption der mittels der Lösung II (Procain und Ca-gluc.) gegebenen Substanzen innerhalb des durch das Enzym erzeugten durchlässigen Bezirks beschleunigen und ebenso gleichzeitig eine gewisse Isolierung nach außen erreichen, nach außen gegenüber denjenigen Teilen des Gewebes, in welchen normale osmotische Verhältnisse herrschen". Es soll also eine Resorptionsbeschleunigung nach innen und eine Resorptionsverzögerung nach außen entstehen, mit der Folge, daß lokal eine Konzentrationssteigernde Wirkung ähnlich der des Adrenalins erzeugt wird, ohne daß eine Gefäßverengung entsteht, die im Falle des Adrenalins an den Fingern zu einer Nekrose führen würde.

Der spreading-factor (Hyaluronidase) reguliert die Geschwindigkeit des Austausches von H_2O und Metaboliten, indem er die Viskosität herabsetzt. Hyaluronidase erleichtert somit die Diffusion im Intercellulärraum. Wie nun die Hyaluronidase isolierend wirken soll, wird nicht angegeben und bleibt zu bezweifeln. Im Gegenteil. Die gewebesauflockernde Wirkung der Hyaluronidase (spreading-effect) führt zu einer Zunahme der Dispersion lokal injizierter Flüssigkeiten, also auch der Flußsäure selber. Daß von einer "Isolierung gegenüber Gewebsteilen, in denen osmotisch normale Verhältnisse herrschen", nicht die Rede sein kann, macht schlagend ein Bericht von Staufenbiel (211) klar. Durch Injektion von Hyaluronidase in ein Spritzeninfiltrat kam es zu einer massiven Keimverschleppung. Es besteht also die Gefahr, daß das Vordrin-

gen der Flußsäure ins Gewebe begünstigt wird.⁺

Hyaluronidase besitzt außerdem einen vasodilatatorischen Effekt. Bezieht man die tierexperimentellen Ergebnisse von Quevauviller und Vu Ngoc Huyen (168, 169) mit ein, wonach die Flußsäureverätzung auch über die Gefäße und Nerven Platz greift, was beim Menschen noch durch die reflektorische Öffnung der arterio-venösen Shunts begünstigt wird, so ergibt das doch eine starke Einschränkung der Anwendung der Hyaluronidase bei Flußsäureverätzungen. Zudem haben Braun-Falco und Weber (24) an Ratten einen entzündungserregenden Effekt der Hyaluronidase beobachtet, der nicht einer Verunreinigung des Enzyms geschuldet ist, sondern auf seine gewebs- und permeabilitätssteigernde Wirkung zurückgeht. Nach Braun-Falco und Geimer (25) wird die Bereitschaft der Haut zur Blasenbildung durch Hyaluronidase erhöht.

Ganz abgesehen davon läuft der vasodilatatorische Effekt der Hyaluronidase auch dem von Wild intendierten Ziel entgegen, mittels der Hyaluronidase die Resorption von Ca-gluc. und Procain im verätzten Bezirk zu erhöhen. Die erhöhte Durchblutung bewirkt, daß die injizierten Substanzen vermehrt über die Blutbahn abtransportiert werden und dem verätzten Bezirk verlorengehen. Der spreading-effect der Hyaluronidase wird folglich durch die vasodilatatorische Wirkung aufgehoben. Der schnell-

+ Im Tierversuch von Dreher (56) bewirkte die lokale Injektion von 22,5 i.E. Hyaluronidase ins Ätztgebiet eine Vergrößerung des Ättschorfs um 43%.

leren Absorption der Substanzen durch die Gewebsauflockerung steht die Verkürzung ihrer Wirkung gegenüber (156). Dies könnte auch der Grund für die zahlreichen Injektionen sein, die bei dieser Behandlung erforderlich waren.

Schuckmann (193, 194) hat am Meerschweinchen die Zweistufenbehandlung im Vergleich mit der bereits erwähnten, von Reinhardt und Wetherhold u. Shepherd (176, 237) vertretenen Therapie getestet. Nach deren Erfahrungen lieferte die Hyamine-Therapie gleich gute klinische Ergebnisse wie die Ca-gluc.-Therapie.

Im Tierexperiment von Schuckmann zeigte sich jedoch schon nach 12 Std. ein deutlicher Unterschied zwischen den mit Hyamine- und den nach der Unterspritzungsmethode im Zweistufenverfahren behandelten Tieren. Die unbehandelten und die mit Hyamine behandelten Tiere wiesen ein wesentlich schlechteres Bild der Ätzstellen auf. Weitere Kontrollen ergaben, daß tiefe Hautnekrosen bei mit Hyamine behandelten Tieren weitaus häufiger waren.

Henning und Klost (104) erzielten mit der Zweistufentherapie bei einem Patienten, der eine ausge dehnte Verätzung am Bein mit Rötung und Schwellung erkennen ließ, durch dreimalige Injektion Schmerzfreiheit innerhalb 36 Std. Rötung und Schwellung klangen sichtbar ab.

Wild (241) berichtet, daß nach Behandlung mit der Zweistufentherapie die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeitsdauer von 20,47 auf 14,12 Tage zurückging. Es ist nun allerdings zu sagen, daß diese Ergebnisse aus der Behandlung von Flussverbrennun-

gen hervorgehen. Die Flussverbrennung als ein rein thermischer Gewebsschaden ist von der Flußsäureverätzung, als einem rein chemischen Gewebsschaden abzugrenzen (56). Die Flussverbrennung ist alleinige Folge der starken Hitzewirkung der Elektrolytschmelze. Im Verlauf des schmelzelektrolytischen Verfahrens nach Hall-Herault treten keine schädigenden Flurionen auf, da selbst bei einer Erhitzung der Kryolith-Aluminiummischung auf 1300°C keine Zersetzung des Kryoliths stattfindet (Fredotieff, Ilynsky, zit. n. Dreher 1968).

4. Behandlung mit dem Ca-gluc.-Gel

Bei dieser Therapie wird Ca-gluc. einem Gel zugesetzt, das schnell in die Haut eindringt⁺ und daneben antiseptische und entzündungshemmende Substanzen enthält. Das Gel, wie es Nicolai et al. (162) verwendeten, enthielt 3%-Ca-gluc. Sie testeten die Behandlung mit diesem Gel an Ratten und fanden, daß sofortige Applikation des Gels verglichen mit sofortiger Injektion mit Ca-gluc. und mit Excision des Ätzgebietes gleich gute Ergebnisse lieferte. Die Heilzeiten waren verkürzt. Es kam nicht zur Ausbildung von Nekrosen. Wie das Calcium ins Gewebe kommt ist also ganz unerheblich. Wichtig ist, daß es möglichst schnell den Ort seiner Wirkung erreicht und auch in der Tiefe der Haut seine Wirkung entfaltet. Diese Bedingungen werden, wie die Ergebnisse von Nicolai et al. beweisen,

+ erhältlich von: Laboratoires Besins-Iscovesco, 5, rue du Bourg l'Abbé, Paris (3^e).

von dem Gel erfüllt.

Browne (27) hat diesen Therapievorschlag aufgegriffen und bei seinen Patienten das Gel in einer ähnlichen Zusammensetzung wie Nicolai verwendet. In 38 Fällen wurde das Ca-gluc.-Gel verwendet und in allen Fällen konnte die Behandlung mit Erfolg abgeschlossen werden. Auch bei einer größeren Verätzung mit wasserfreier Flußsäure war der Erfolg beeindruckend. In diesem Fall war deutlich die Wirkung des Gels zu beobachten: Die Stellen, die nicht mit dem Gel eingerieben worden waren, waren tief verätzt und grau-grün, während die mit dem Gel behandelten Bezirke lediglich gerötet waren. Auch die Schmerzen konnten durch langdauerndes Einreiben des Gels beseitigt werden. 60 Std. später zeigte ein Großteil der verätzten Haut ein normales Bild. Die Therapie schlug auch in zahlreichen Fällen an, wo es bereits zur Blasenbildung gekommen war. Es kam unter der Therapie sogar zur Rückbildung der Blasen. Die Heilzeiten der Verätzungen waren deutlich verkürzt. Die Therapie erwies sich insgesamt als mindestens genauso wirkungsvoll wie die Unterspritzung mit Ca-gluc. (27). Die Vorteile dieser Therapie liegen auf der Hand: Das Gel kann vom Patienten selbst oder durch Erste Hilfe leistende Personen aufgetragen werden. Es kann sofort nach Kontakt mit der Flußsäure - oder sobald die Verätzung bemerkt wird angewandt werden. Die Behandlung verursacht keine oder nur geringe Schmerzen und auch nicht die Gefahr von Drucknekrosen.

5. Chirurgische Therapie

Dreher (56, 58) hat verschiedene Therapien der Flußsäureverätzung experimentell untersucht und verglichen:

- a) Lokale Injektion von Hyaluronidase (Luronase).
Es sollte geprüft werden, ob sich der gewebsauflockernde Effekt der Hyaluronidase in einer Vergrößerung der Ätznekrosefläche äußert.
- b) Lokale Injektion von Hyaluronidase + Decortin
(Methode I nach Kleine-Natrop 1960)
- c) Lokale Injektion von Decortin
(Methode II nach Kleine-Natrop 1960)
- d) Lokale Injektion von Hyaluronidase + 10% Ca-gluc.
(Methode nach Thiele und Wild 1961)
- e) Lokale Injektion von 10% Ca-gluc.
(Methode nach Fredenhagen und Wellmann)
- f) Bei 10 Versuchstieren wurden nach Anwendung der Disulphinblau-Methode nach 5 Min. Ätzdauer der ungefärbte Bezirk excidiert und die Wunde mit Klammern verschlossen.
(Methode nach Simon-Weidner)

Mit der Disulphinblau-Methode nach Scharizer (189) lassen sich die durch die Flußsäure nekrotisch gewordenen Gewebsbezirke darstellen. Sie bleiben ungefärbt und können so lokalisiert werden. Im Tierversuch wurde mit diesem Verfahren eine einwandfreie Darstellung auch makroskopisch kaum sichtbarer Nekrosefelder erzielt.

Aus den Versuchsergebnissen geht hervor, daß Injektion jeglicher Mittel - einschließlich der Hyaluronidase - direkt ins Ätzgebiet die Ausbreitung der Flußsäure begünstigt und die Ätznekrose vergrößert. Die Heilzeiten nach erfolgter Behandlung unterschritten nicht die Heilzeiten der unbehandelten Verätzung. "Die Excision der Nekrose erwies sich als ein sehr vorteilhaftes Verfahren" (56).

Den histologischen Nachweis von Calciumfluoridkristallen im Gewebe konnte Dreher (56) nicht erbringen. Selbst wenn CaF_2 als Reaktionsprodukt (F^- -Ionen mit dem injizierten Calcium) im Gewebe gebildet wird, so stellt es (Löslichkeit = 2mg%) immer noch ein starkes Gewebsgift dar: Wurde es im Tierversuch unter die Haut injiziert, so ließ sich nach 24 Std. histologisch eine Quellung der kollagenen Bindegewebsfasern, Leukozytenemigration aus den Blutgefäßen und Untergang von Muskelbündeln der subcutanen Muskulatur nachweisen (56). Diese Befunde entsprechen dem von ihm bei NaF-Injektion gefundenen histologischen Bild.

Auf Grund all dieser Ergebnisse empfehlen Dreher und Simon-Weidner einen chirurgischen Eingriff bei Flußsäureverätzungen. Jegliche Injektion direkt ins Ätzgebiet halten sie für kontraindiziert.

Merkle et al. (151) prüften an Ratten drei Therapie-vorschläge:

- a) Mehrfache Unterspritzung mit Ca-gluc. (10%),
und zwar alle 4-6 Std. bis zu 36 Std. nach Set-

zen der Verätzung.

b) Ca-gluc. (10%) + Hyaluronidase

c) Excision der verätzten Hautstelle nach 45 Min., und Vernähen der Wunde.

Bei 10 Tieren wurde ohne eine Verätzung zu setzen ein entsprechender Hautbezirk mit Ca-gluc. (10%) + Hyaluronidas unterspritzt.

Die Excision ergab gegenüber den unbehandelten Tieren eine deutlich verkürzte Heilzeit. Die Heilzeiten der anders behandelten Tiere waren weit über die Heilzeiten der unbehandelten Tiere (17 Tage) verlängert. Die nicht verätzten und mit Ca-gluc. (10%) + Hyaluronidase unterspritzten Tiere ließen ausgeprägte grau-braune Hautnekrosen erkennen, die bis zur Abheilung 23 Tage (!) benötigten. Merkle et al. halten deshalb die Unterspritzung mit Ca-gluc. für kontraindiziert, da dies eine zusätzliche Gewebsnoxe bedeutet. Sie empfehlen ein chirurgisches Vorgehen.

Es sei hier erwähnt, daß Schuckmann (193, 194) bei seinen Versuchen am Meerschweinchen ebenfalls Ca-gluc. und Hyaluronidase im Rahmen seiner Zweistufentherapie zur Kontrolle injizierte und keinerlei Hautveränderungen feststellen konnte.

Wegen der Gefahr der Ischämie und Nekrosebildung - insbesondere an den Fingern - durch mehrmalige Injektion von Ca-gluc., der fraglichen Wirksamkeit von Calcium in vivo sowie der Untersuchungen von

Merkle et al. vertritt Haussmann (102) eine chirurgische Behandlung, wenn

- a) trotz äußerer Anwendung von Ca-gluc. in Form von Bädern und feuchten Umschlägen keine Besserung auftritt,
- b) schon Blasen und Nekrosen aufgetreten sind,
- c) die Zeichen eines Panaritiums bestehen.

Wie Schwartz-Tulipan-Birmingham hält Kasueske (117) die Injektion von Ca-gluc. für entbehrlich, ohne daß er sich jedoch explizit für eine bestimmte Behandlung entscheidet. Seine Überprüfung der Behandlung mit Ca-gluc. (10%) im Tierversuch ergab, daß weder der Verätzungsgrad der Flußsäureverätzung noch die Abheildauer entscheidend beeinflußt werden.

6. Behandlung mit Glucocorticoiden

Über eine neue Behandlungsmethode mit Cortison haben Klavis, Schroeder und Schulz (121) experimentelle Untersuchungen angestellt, im Unterschied zu anderen Autoren aber an Ferkeln, da deren Haut am ehesten mit der menschlichen Haut zu vergleichen sei. Folgende Behandlungen wurden verglichen:

- a) Abspritzen mit Wasser.
- b) Unterspritzung mit Ca-gluc.
- c) Unterspritzung mit Hydrocortison.
- d) Auftragen von Hydrocortisonsalbe.
- e) Auftragen von Glycerin-Magnesiumoxidpaste.
- f) Abspülen mit Kalkmilch.

Die mit Injektion von Hydrocortison bzw. Auftragen von Hydrocortisonsalbe behandelten Ätzstellen zeigten die geringste Schorfbildung und Infiltration. Nach Auftragen von Magnesiumpaste und Injektion von Ca-gluc. war gegenüber den mit und ohne Wasserspülung behandelten Hautpartien kein wesentlicher Unterschied feststellbar. Der Spüleffekt von Kalkmilch nahm eine Mittelstellung ein. Histologisch war trotz unterschiedlicher Behandlungsmethoden ein übereinstimmendes Bild der Flußsäurenekrose festzustellen.

Die obigen Befunde sprechen dafür, daß die Behandlungsmethoden nur den Heilverlauf, nicht aber die Ausbildung nekrotischer Hautbezirke verhindern können. Hydrocortison läßt dabei ein kosmetisch besseres Ergebnis erwarten. Mikroskopisch war festzustellen, daß die mit Ca-gluc. behandelten Stellen stärkere proliferative Entzündungsvorgänge im Nekroserandgebiet aufweisen, die bei der Hydrocortisonbehandlung ausblieben und wohl zu dem besseren kosmetischen Bild führten.

Die örtliche Behandlung ausschließlich mit Hydrocortisonsalbe erscheint Klavis, Schroeder und Schulz besonders bei kleinflächigen Verätzungen als ausreichend. Die Unterspritzung mit Ca-gluc. halten sie für entbehrlich, lehnen sie aber nicht unbedingt ab, da die reaktive Entzündung für den Heilverlauf durchaus sinnvoll sein kann.

Die Wirkung von Cortison soll auf die Bildung von Fluorcortison zurückgehen, das ungefähr 25mal wirksamer als Cortison selbst ist. Demnach würde das zerstörerische F^- zum Teil abgefangen und darüber

hinaus die entzündungshemmende Wirkung des Cortisons verstärkt. Die Bildung von Fluorcortison im Gewebe legt auch die Beobachtung von Klavis, Schroeder und Schulz nahe. Die exsudative Entzündungsphase war bei Ca-gluc.- und Hydrocortisoninjektion etwa gleich, was dafür spricht, daß die Irritation des Nachbargewebes sowohl durch Calcium (Bildung von CaF_2) als auch durch Hydrocortison, eben über die Bildung von Fluorcortison, vermindert wird.

Einen der Haupteffekte des Cortisons sieht Good (zit. n. Grässer 1955) in einer Regulierung des gestörten Verhältnisses von Kalium zu Calcium und von Cholesterin zu Phosphatiden. Es ist unklar, inwieweit dieser Effekt auch bei der Behandlung der Flußsäureverätzung eine Rolle spielt.

Den guten klinischen Erfolg einer Cortisontherapie demonstriert der Bericht von Brandt und Behrbohm (23). Diese übernehmen einen Patienten in ihre Behandlung, der bereits mit Ca-gluc.-Injektion erfolglos behandelt worden war, wobei zu sagen ist, daß die Ca-gluc.-Injektion erst mehrere Stunden nach der Verätzung durchgeführt worden war. Die rechte Hand zeigte bereits eine ödematöse Schwellung, z.T. weißliche Verfärbung und große Blasen. Nach Eröffnung der stark schmerzhaften Blasen wies das darunter liegende Gebiet nekrotische Herde auf.

Behandelt wurde mit 1%-iger Hydrocortisonsalbe und Prednison per os, außerdem Antibiotikaschutz. Bereits am folgenden Tag gingen die Schmerzen und

die Schwellung der Hand zurück. Nach 3 Wochen war die Verätzung praktisch abgeheilt.

Die gleiche Therapie (Hydrocortisonsalbe und Cortison per os) führte auch bei Matner (147) zum Erfolg. Es handelte sich um eine schwere Verätzung mit 80%-iger Flußsäure. Auch hier war die Injektion mit Ca-gluc. ohne Erfolg, aber auch hier wurde sie erst spät (8 Stdt.) nach dem Unfall verabreicht. Die Schmerzen gingen nach Cortisonbehandlung spürbar zurück. Ein Fortschreiten der nekrotischen Ätzwunden konnte nicht mehr festgestellt werden.

Kleine-Natrop behandelte mit einer dreifachen Anwendung von Glukocorticoiden (Infiltration, oral, lokal) eine 6 Tage (!) alte, unbehandelte, durch hochkonzentrierte Flußsäure hervorgerufene Verätzung, die schon das Bild einer schweren Flußsäurespättschädigung zeigte: tiefe Nekrose der Stirnhaut, schmierig-blutige Erosionen der Lider und des Nasenrückens, starke Schmerzen. Am zweiten Tag war der Patient schmerzfrei. Nach 53 Tagen war die Verätzung bis auf einige oberflächliche Restdefekte abgeheilt. Die Mischspritze, mit der injiziert wurde, enthielt in diesem Fall neben Hyaluronidase (hier von Kleine-Natrop zur Keloidprophylaxe eingesetzt) und Cortison noch Calcium, das aber wegen seiner verspäteten Infiltration wohl kaum eine therapeutische Bedeutung gehabt haben dürfte. Mit Verweis auf die erfolgreiche Therapie von Matner sowie Brandt und Behrbohm hält er die Calcium-Injektion für entbehrlich.

Kleine-Natrop (122) empfiehlt deshalb in jedem Fall oral oder parenteral Glukocorticoide unter Antibiotikaschutz nach energischer dermatochirurgischer Wundtoilette. Danach sollen die Ätزشäden mit einem injizierbaren Glukocorticoid-Hyaluronidase-Gemisch unterspritzt werden. Dem Gemisch kann überdies Novocain zugefügt werden, oder man kann sich auf eine Glukocorticoid-Infiltration beschränken. Lokal verwendet er noch Externa, denen neben antibakteriell wirksamen Substanzen auch Glukocorticoide inkorporiert sind.

Es ist hier anzumerken, daß den Arbeiten von Betz, Sulzberger, Duran-Reynals und Charpy zufolge (zit.n. Grässer 1965) die Hyaluronidaseaktivität durch Glukocorticoide gehemmt wird, die Anwendung von Hyaluronidase zusammen mit Glukocorticoiden zur Behandlung der Flußsäureverätzung deshalb schon ganz sinnlos ist. Von dieser Kombinationstherapie (Hyaluronidase + Cortison), wie sie auch Metz (152) an einem Patienten durchführte, ist deshalb abzuraten.

7. Eisen(III)chlorid-Therapie

Diese völlig neue Therapie ist erstmals von Rentsch (178) versucht worden. Während im Tierversuch eine CaCl_2 -Injektion den Ablauf der Verätzung zwar abschwächen, den Gesamtverlauf aber nicht aufhalten konnte, ließ allein schon das Baden der Tiere in FeCl_3 -Lösung nur noch bei einem Drittel der Tieremäßige Oberflächenveränderungen

ohne Ödembildung zur Ausbildung kommen. Entscheidend war dabei, daß die Behandlung sofort nach der Ätzung vorgenommen wurde. Wurde die Ätzung auf einer Intracutanquaddel von FeCl_3 durchgeführt, so kam es nie zur Ausbildung der Ätزشäden. Die Wirkung wird damit erklärt, daß durch die Bildung von $(\text{FeF}_6)^{3-}$ die Denaturierung der Proteine verhindert werden soll (178).

Dreher und Simon-Weidner (57) haben den Vorschlag von Rentsch unter gleichen Vorbedingungen überprüft und kommen zu folgenden widersprechenden Ergebnissen:

1. Schon die intracutane Quaddel mit 0,2 ml einer 5%-igen FeCl_3 -Lösung ruft bereits nach einem Tag einen harten Ätزشorf hervor. Epidermis und Bindegewebe werden durch Eisenchlorid (eiweißfällende Wirkung) koaguliert.
2. Durch vorherige Injektion von Eisenchlorid läßt sich die Ätzwirkung der Flußsäure nicht verhindern. Histologisch waren die nebeneinander vorkommenden Eisenchlorid- und Flußsäureschädigungen zu finden.

Demnach spielt sich im Gewebe eine konkurrierende Reaktion zwischen den Eisenatomen und den Fluorionen einerseits und den negativen Gruppen der Gewebsproteine andererseits ab (57). Offenbar überwiegt die letztere Reaktion, wie aus dem resultierenden Bild der Koagulationsnekrose hervorgeht.

8. Behandlung mit kaltem Wasser

Von dieser sehr einfachen Behandlung als einer eigenständigen Therapie hat Roberts (zit.n.Hamilton 1975) berichtet. Ihm lagen 494 Fälle von Flußsäureverätzungen vor, davon ca. 50% mit wasserfreier oder konzentrierter Flußsäure. Die andere Hälfte umfaßte Verätzungen mit 40%-iger oder weniger konzentrierter Flußsäure. 70% dieser Verätzungen waren nicht größer als 5 cm^2 , 23% lagen zwischen 5 und 10 cm^2 . 23 Patienten zeigten größere Verätzungen.

460 dieser 494 Fälle wurden nur mit kaltem Wasser behandelt. In keinem dieser Fälle kam es zu einer Komplikation durch tiefe Gewebse Nekrosen. Bei einem Patienten war ein Hauttransplantat erforderlich.

Die Behandlung bestand darin, daß sofort kalte Wasserbäder und Abspülungen für die Dauer von 20 Min. vorgenommen wurden. War danach die Verätzung noch schmerzhaft, so wurde die Behandlung wiederholt. Bei anhaltenden oder wieder auftretenden Schmerzen wurde die gleiche Therapie erneut durchgeführt. Normalerweise genügten 2-3 Behandlungen, um die Schmerzen endgültig zu beseitigen. Am folgenden Tag hatten noch 50% der nach der Unterspritzungsmethode mit Ca-gluc. behandelten Patienten Schmerzen, jedoch nur 4% der nur mit Wasser behandelten.

Aus den tierexperimentellen Untersuchungen von Quevauviller und Vu Ngoc Huyen (169, 170) geht hervor, wie wichtig das sofortige und ausgiebige Ab-

spülen der Ätzstellen mit Wasser ist. Wurde die Spülung nur eine Minute lang oder wurde sie erst 45 Min. nach der Ätzung durchgeführt, so ergab sich kein wesentlicher Unterschied zu unbehandelten Verätzungen. Nach sofortiger Wasserspülung für die Dauer von mindestens 30 Min. war die Ausbreitung des Schadens aber schon deutlich verringert. Ganz gleich, ob zur Spülung lauwarmes oder kaltes Wasser, Magnesiumsulfatlösung, Natriumbikarbonatlösung, THAM-Lösung (Trihydroxyaminomethan, 10%) oder Triäthanolamin (5%) verwendet wurde, die Ergebnisse zeigten hinsichtlich der Wirksamkeit der verwendeten Lösungen keinen Unterschied.⁺

9. Zusammenfassung und Therapievorschlagn

Die tierexperimentellen Untersuchungen über die verschiedenen Behandlungsmethoden liefern widersprüchliche, z.T. einander ausschließende Ergebnisse, so daß an Hand dieser Studien keine zuverlässige Entscheidung für eine bestimmte Therapie abgeleitet werden kann.

Auch wenn dem HF-Molekül selbst eine Rolle im schädigenden Geschehen zugesprochen werden muß, die toxische Wirkung des Fluorions steht außer Frage. Die Vorstellung der calcipriven Theorie

+ Von Daunderer (persönliche Mitteilung) wird in der Klinik zur Spülung seit Jahren Lutrol verwendet, das zumindest genauso wirksam wie Wasser ist. Die gute Wirkung soll darauf beruhen, daß Lutrol einen schützenden Film zwischen Flußsäure und Hautoberfläche bildet.

der Flußsäureverätzung, wonach die Wirkung des Fluorions mit der Ausfällung des gewebeeigenen Calciums zusammenfällt, ist in Anbetracht der gegenwärtigen Erkenntnisse wohl unrichtig, was jedoch einer Therapie keinen Abbruch tut, die auf die Unschädlichmachung dieser in jedem Fall schädlichen Fluorionen gerichtet ist. Die klinischen Erfolge der Injektionstherapie mit Ca-gluc. (10%) sind außerdem einfach nicht von der Hand zu weisen und rechtfertigen deshalb deren Anwendung auch in der Zukunft. Auf die Unterspritzung in Kombination mit Hyaluronidase ist bereits kritisch eingegangen worden. Auf sie sollte verzichtet werden.

Eine andere Form der Ca-Therapie, nämlich die intraarterielle Injektion empfiehlt sich auf Grund der guten klinischen Erfahrungen, wie sie in der Toxikologischen Abteilung des Klinikums r.d.I. der TU-München (Leiter: Privatdozent Dr. von Clarmann) gemacht wurden, sowie ähnlichen, noch besseren Ergebnissen anderer Autoren (Köhnlein 1977) bei Verätzungen der Hand, da hier mit der Arteria brachialis eine gut zugängliche Zentralarterie vorliegt.

Die Cortisontherapie hat so gute Erfolge vorzuweisen, daß sie ebenfalls zur Behandlung empfohlen werden muß. Bei der Spätbehandlung der Flußsäureverätzung ist ihr eindeutig der Vorzug zu geben, da, wie mehrere Fälle beweisen, eine Injektion von Ca-gluc. 24 Std. nach der Verätzung wenig Erfolg verspricht. Wenn nötig, hat eine dreifache

Applikation von Glukocorticoiden (oral oder i.v., lokal als Injektion, lokal als Salbe) zu erfolgen.

Zur Frühbehandlung der Flußsäureverätzung empfiehlt sich deshalb als optimale Therapie die lokale, im Bereich der Hand intraarterielle Injektion von Ca-gluc. (10%) in Kombination mit einer zweifachen Cortisonbehandlung (oral bzw. parenteral und lokal als Salbe).

In Fällen, wo die Injektionen mit Ca-gluc. zuviel Zeit in Anspruch nehmen würden, weil die Verätzung sehr ausgedehnt ist und keine intraarterielle Injektion, wie z.B. am Kopf möglich ist, kann man sich auf die zweifache Cortisontherapie beschränken.

Ein Ersatz der Ca-gluc.-Injektion durch eine Behandlung mit dem vielversprechenden Ca-gluc.-Gel erscheint derzeit nicht sinnvoll, da der prozentuale Gehalt an Ca-gluc. noch sehr niedrig ist. Das Einmassieren einer wirksamen Menge von Ca-gluc. erfordert doch viel Zeit, was sich besonders bei multiplen Verätzungen als großer Nachteil geltend macht.

Nachlassen der Schmerzen nach Injektion von Ca-gluc. zeigt dem behandelnden Arzt den Erfolg seiner Therapie an. Anhaltende oder wieder auftretende Schmerzen dienen als Leitsymptom für weitere Injektionen. Die zusätzliche Verwendung eines Lokalanästhetikums zur Injektion sollte deshalb nur in Fällen erfolgen, wo sich die Injektion mit

Ca-gluc. (10%) als schmerzhaft erweist (z.B. subunguales Gewebe), oder in schweren Fällen, wo die Schmerzen so stark sind, daß sie eine Injektion unmöglich machen. Dies gilt auch für die Unterspritzung mit Hydrocrotison im Rahmen der dreifachen Cortisontherapie.

Bei besonders ausgedehnten und schon nekrotisch gewordenen Verätzungen ist eine chirurgische Behandlung mit möglichst frühzeitiger Defektdeckung erforderlich. Das gleiche gilt für die Fälle, bei denen trotz der oben vorgeschlagenen Behandlung, die möglichst schnell erfolgen muß, keine Besserung eintreten sollte. Anhaltende Schmerzen sowie eine manchmal zu beobachtende Analgesie auf Nadelstiche bilden im Zweifelsfall die Indikation für eine chirurgische Intervention. Zur Darstellung des zu excidierenden Gewebes kann die Disulphinblau-Methode nach Scharizer (189) angewandt werden.

Es sei hier noch einmal eigens betont, daß die sofort in Angriff genommene Behandlung der Flußsäureverätzung von ganz entscheidender Bedeutung für den weiteren Verlauf ist. Vor allem das über längere Zeit durchgeführte ausgiebige Spülen der betroffenen Stellen unter fließendem Wasser sei hervorgehoben. Für die Erste Hilfe empfiehlt sich im einzelnen folgendes Vorgehen, wie es auch ähnlich die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in ihrem Merkblatt vertritt.

Erste Hilfe

Den Verunglückten sofort aus dem Gefahrenbereich bringen. Dabei sich selbst vor der Gefahr der Verätzung durch Kontamination u.ä. schützen. Verunreinigte Kleidungsstücke sofort entfernen und die betroffenen Hautstellen bei kleineren Verätzungen mit reichlich kaltem fließendem Wasser 15-20 Min. lang abspülen. Bei multiplen Verätzungen am ganzen Körper am besten den Patienten unter eine Dusche stellen. Für diese Abwaschmöglichkeiten muß in den Betrieben vorgesorgt sein. Bei großflächigen Verätzungen Vollbad in einer mindestens 1%-igen Ca-gluc.-Lösung. In unmittelbarer Nähe des Gefahrenbereichs müssen in Betrieben gut gekennzeichnete, mit temperiertem Wasser gefüllte und gegen Verschmutzung abgedeckte Badewannen sowie entsprechende Behälter mit gesättigter (ca. 5%-iger) Ca-gluc.-Lösung für den sofortigen Gebrauch bereitstehen. Die Ca-gluc.-Lösung soll durch Zusatz eines Konservierungsstoffes in einer Konzentration von 2,5 von Tausend keimfrei gehalten werden. Das temperierte Wasser muß regelmäßig erneuert werden. Wenn die Augen betroffen sind, sofort ohne Zeitverlust ausgiebig spülen - notfalls unter der nächsten Wasserleitung. Als Spülflüssigkeit in Augenspülflaschen empfiehlt sich eine Borsäure-Borax-Pufferlösung. Das evtl. unversehrte andere Auge vor einfließendem Spülwasser schützen. Augenlider von einem Helfer weit spreizen lassen. Während des Spülens sollte der Verletzte das Auge nach allen Seiten bewegen. Danach in jedem Fall, unabhängig von der betroffenen Stelle und der

Stärke der Einwirkung, sofort ärztliche Behandlung oder Krankenhauseinweisung veranlassen. Ätzstoff: Flußsäure angeben.

Richtlinien für die ärztliche Behandlung

Der Arzt wird zuerst eine energische dermatochirurgische Wundtoilette mit sauberer Entfernung aller schon nekrotisch und irreversibel geschädigt erscheinenden Hautpartien durchführen. Die präliminare, radikale Wundrevision ist überaus wichtig, weil dadurch erstens eine rechtzeitige Gewesentlastung erreicht, zweitens eine saubere und glattere Wundheilung herbeigeführt wird. Ist es bereits zur Blasenbildung gekommen, so werden die Blasen eröffnet. Nicht zögern, den Fingernagel zu entfernen, wenn bereits subunguales Gewebe geschädigt ist. Vor allem bei größeren Verätzungen auch auf eine Schockbehandlung vorbereitet sein. Wenn nötig, Antibiotikashutz und Tetanusprophylaxe. Ebenso muß mit der Möglichkeit einer resorptiven Vergiftung durch die Haut gerechnet werden. Calciumspiegel überwachen. Bei dessen Absinken oder bei Auftreten tetanoider Symptome Ca-gluc. i.v. injizieren. (Weitere Behandlungen siehe perorale Vergiftung.)

Sofern sicher ist, daß eine Flußsäureverätzung vorliegt, wird auch in der Latenzzeit, d.h. vor dem Auftreten entzündlicher Erscheinungen, Pusteln oder Nekrosen, die Behandlung durchgeführt. Der Patient muß in diesem Fall angeben können, welche Hautstellen mit Flußsäure in Berührung gekommen sind. Man hüte sich davor, die Flußsäure-

verätzung zu verharmlosen. Es sei deshalb nochmals Haar (94) zitiert: "Die Ätzwirkung von Flußsäure an der äußeren Haut, so harmlos sie am Anfang erscheinen mag, ist von vorneherein als eine schwere Schädigung anzusehen, deren Auswirkungen noch nicht zu übersehen sind. Sie hat eine bösertige Tendenz, sich flächenhaft um ein Vielfaches auszubreiten, und eine besonders gefürchtete Tiefenwirkung."

Im einzelnen soll wie folgt vorgegangen werden.

1. Bei der Frühbehandlung in jedem Fall oral oder parenteral Prednison unter Antibiotikaschutz geben (durchschnittlich 30 - 50 mg/ die in der ersten Woche). Mit Flußsäure bzw. Fluorwasserstoff in Berührung gekommenen Hautstellen der Hand werden mit intraarterieller Injektion von 10 ml Ca-gluc. (20%) über eine sicher intraluminal gelegene Kanüle behandelt. Die weitere Dosierung erfolgt streng nach Wirkung. An anderen Hautregionen wird mit Ca-gluc. (10%) um- und unter-spritzt. Als groben Maßstab für die effektive Dosis geben Dibbel et al. (52) ca. 0,5 ml Ca-gluc. (10%) pro cm^2 verätzte Haut an. Die schmerzplindernde Wirkung des Ca-gluc. kann mit Verzögerung auftreten (15-30 Min.). Falls nötig, kann dem Ca-gluc. (10%) noch Procain (2%, ohne Adrenalin) zugesetzt werden. Dabei ist speziell bei ausgedehnteren Schäden auf Überdosierung zu achten. Die maximalen Dosen für Procain sind: 0,2 g pro Injektion und 0,6 g pro die (Henning und Klost 1973). Dies entspricht pro Injektion und die:

<u>Procain</u>	<u>Konzentration</u>
10 cm ³	2% pro injectione
20 cm ³	1%
30 cm ³	2% pro die
60 cm ³	1%

Die Zeichen der Procain-Vergiftung sind : schwacher Puls, erweiterte Pupillen, Konvulsionen, Bewußtlosigkeit.

Bei Vorliegen einer Lebererkrankung oder von genetisch determinierten Enzymdefekten kann die Entgiftung des Procain verlangsamt erfolgen, so daß in diesem Fall toxisch bedingte Procainschäden möglich sind. Gleichfalls ist in der Nähe lebenswichtiger Nervenbahnen (Halsbereich) besondere Vorsicht geboten.

B.: Therapie der peroralen Vergiftung mit Flußsäure bzw. Fluoriden

Die Behandlung muß 1) für eine schnelle Entfernung des Giftes aus dem Körper sorgen, 2) die Resorption des Fluorids bzw. der Flußsäure, die sehr schnell erfolgt, verhindern, 3) die Spätfolgen der Vergiftung, insbesondere das Absinken des Calciumspiegels, die Schockgefahr und das drohende Kammerflimmern bekämpfen.

Sofortiges, ständiges und schweres Erbrechen ist ganz entscheidend für die weitere Prognose. Wie aus den Fällen von Peteres (166) und Abukurah (1) hervorgeht, können selbst höchste Dosen dann noch überlebt werden. Im weiteren Verlauf ist die Behandlung mit Calcium die wichtigste therapeutische Maßnahme. Calcium bindet im Magen F^- zu relativ ungefährlichem CaF_2 .

Wenn nicht sofort ärztliche Hilfe erreichbar ist, den Patienten Milch trinken und unmittelbar danach Brechreiz auslösen lassen (Löffelstiel oder Finger im Rachen). Kein Wasser, da in Wasser Fluorid stärker resorbiert wird. 2-3mal diese Behandlung wiederholen. Wegen Verätzungsgefahr die Hautstellen, die mit dem Erbrochenen in Berührung gekommen sind, ausgiebig abspülen. Sich selbst vor Kontamination schützen.

Der Arzt wird statt des Erbrechens eine gründliche und mehrmalige Magenspülung mit Ca-gluc. (10%) vornehmen. Danach 40 g Calcium im Magen belassen. Zusätzlich 10-20 ml Ca-gluc. (10-20%) langsam i.v.

spritzen. Vorsicht bei Glykosidpatienten! Gegen die Verätzungen im Gastrointestinaltrakt Prednison per os. Hohe Acidität des Magensaftes erhöht die Dissoziation und Resorption von F^- . Deshalb Antacida per os. Elektrolyte (Mg^{++} , K^+ , Ca^{++}) überwachen. Wenn dies nicht möglich, in den ersten Stunden prophylaktisch erneut Ca-gluc. halbstündlich injizieren. In der Klinik stündliche Serum-Calcium-Kontrollen durchführen und i.v. Dauertropfinfusion von Ca-gluc. geben. Als Abführmittel 30 g Natriumsulfat. Ein starkes Diuretikum wie Etacrynsäure oder Furosemid beschleunigt die Ausscheidung von F^- . Die Clearance des F^- ist zudem pH-abhängig. Alkalisierung des Urins bringt deshalb einen zusätzlichen Effekt. Zur Prophylaxe des Kammerflimmerns Procainamidhydrochlorid (Pronestyl) 500 mg i.m., in der Klinik besser Lidocain 50 mg i.v. und, wenn nötig, 2-3 mg/min weiter als Dauertropfinfusion (155). Zur Bekämpfung der Austrocknung und des NaCl- Verlustes sofort i.v. Dauertropfinfusion mit physiologischer NaCl-Lösung und Traubenzuckerlösung anschließen. Die letztere belassen, bis Erbrechen zurückgeht (155). Defibrillator bereithalten. Auf Intubation und künstliche Beatmung vorbereitet sein.

C.: Therapie bei Inhalation von Fluorwasserstoff
bzw. fluoridhaltigen Stäuben

Diese Vergiftung kommt hauptsächlich in der Flußsäure verarbeitenden Industrie vor. Durch Explosionen von Flußsäure bzw. Fluorwasserstoff sind schwerste Schäden hervorgerufen worden.

Erste Hilfe

Den Verunglückten sofort vom Unfallort entfernen. Sich selbst vor einer Inhalation des Fluorwasserstoffs durch ein schweres Atemschutzgerät schützen. Den Patienten ruhig und warm lagern. Bei Atembeschwerden Sauerstoffinhalationsgerät (drucklos) benutzen. Wenn die Augen und die Schleimhäute der Nase und Mundhöhle betroffen sind, diese Stellen ausgiebig mit Wasser spülen. Die Augen wie unter X.A.9. angegeben spülen. Danach sofort Krankenhauseinweisung veranlassen.

Fluorwasserstoff wird in den Lungen gut und schnell resorbiert. Ein früher Einsatz von Calcium ist deshalb auch bei dieser Art der Vergiftung erforderlich. Bei stärkerer Einwirkung mit bereits starkem Hustenreiz noch im Betrieb Calcium verabreichen, z. B. Calcium Sandoz fortinimum, 1-2 Tabletten in einem Glas Wasser gelöst.

Ärztliche Behandlung

Gegen das drohende Lungenödem mehrmals Corticosteroide i.v. und als Auxiloson Spray. Ca-gluc. (10%) i.v. Serum-Calcium-Kontrollen durchführen. Zur Bekämpfung des bereits eingetretenen Lungenödems 1 Ampulle Furosemid i.v. Wegen der Ca-gluc.-Injektion(en) kein Strophantin oder Digitalis! Die diuretische Wirkung des Furosemid führt außerdem zu einer verstärkten Ausscheidung des F^- . Urin alkalisch stellen. Sedierung mit Valium, evtl. hochdosiert. Husten und Expectoration mit epinephrinähnlichen Inhalantien, kombiniert mit bronchialen Detergentien, angehen. Entzündung der Nase und Sinusitis vorbeugen. Gegen sekundäre Infektion hohe Dosen Antibiotika. Falls nötig, mehrmals Ca-gluc. i.v. Wenn die Conjunktiven entzündet sind, einige Tropfen Ca-gluc. (10%) in die Augen träufeln. Vor der Entlassung Röntgenkontrolle der Lungen durchführen.

XI. Fälle

A: Eigene Fälle

1. Flußsäureverätzung

Fall a) Die Patientin, ein 19-jähriges Mädchen, ist in der Ätzerei einer hier ansässigen Firma beschäftigt. Beim Masken-Ätzen am 11.10.1976 zwischen 15²⁰ - 16⁰⁰ muß die Patientin durch einen defekten Handschuh hindurch mit der Flußsäure kontaminiert worden sein. Gegen 21³⁰ verspürte sie massive Schmerzen im linken Daumenendglied und bemerkte eine leichte Schwellung.

Bei der Aufnahme am 12.10.76 um 9¹⁵ wurde folgender Befund erhoben: Das linke Daumenendglied ist massiv gerötet und geschwollen. Es ist bewegungseingeschränkt und spontan- und durchschmerzhaft.

Atmung: 17/Min., RR: 135/90, Pulsfrequenz: 84/Min.

Guter EZ, ZNS und Reflexe o.B., Abdomen und Extremitäten o.B., Thorax unauffällig.

Es wurde sofort an der betroffenen Stelle eine Unterspritzung mit Ca-gluc. (10 %) und Xylocain (1 %) im Verhältnis 1:1 durchgeführt. Diese Behandlung wurde um 13⁰⁰ und 16⁰⁰ wiederholt. Danach waren die Schmerzen endgültig beseitigt, und die Verätzung wirkungsvoll eingedämmt. Bereits 2 Tage später konnte die Patientin in gebessertem Zustand entlassen werden.

Fall b) Der Patient, ein 69-jähriger Rentner,

hatte am 31.9.1975 um 14⁰⁰ mit Cladurol 301 zu Hause gearbeitet. (Cladurol 301 enthält nach Aussagen des Herstellers ca. 10 % Flußsäure). Der Patient wollte einen Emailtiegel saubermachen und rührte mit bloßen Händen in der Flüssigkeit herum. Nach 2 Std. verspürte er ein Brennen an den Fingerspitzen. In der Nacht wurden dann die Schmerzen immer stärker. Der Patient hielt deshalb seine Hand immer wieder unter kaltes Wasser.

Am folgenden Tag, dem 1.10.75, erschien der Patient um 11⁰⁰ in der Klinik der TU-München (r.d.I.). Er klagte über starke Schmerzen in den rechten Fingern. Eine Hautschädigung war nicht zu beobachten. Weitere Befunde: EZ gut, KZ gut. Pulsfrequenz: 88/Min., RR: 135/70. Atmung regelmäßig, leise Herztöne.

Die schmerzhaften Hautstellen an den Fingern wurden sofort mit Cagluc. (10 %) und Novocain (1 %) (insgesamt 5 ml) unterspritzt. Die Behandlung wurde jedesmal wiederholt, wenn erneut Schmerzen auftraten. Es konnte jeweils Schmerzfremiheit erzielt werden. Schließlich traten überhaupt keine Schmerzen mehr auf. Es kam zu keinerlei Blasen- oder Schorfbildung. Am 4.10.75 verließ der Patient zwar beschwerdefrei, aber auf eigenes Verlangen und gegen ärztlichen Rat die Klinik. Der weitere Verlauf ist nicht bekannt.

2. Perorale Vergiftung mit Flußsäure

Am 20.11.1977 erreichte die Giftnotrufzentrale des Klinikums r.d.I. der TU-München ein Notruf

wegen einer Vergiftung mit Flußsäure. Die Patientin, eine 22-jährige Frau, wurde im Krankenhaus Frankfurt/M - Höchst vom 20.11. - 25.11.1977 stationär behandelt. Sie hatte ca. 1 1/2 Std. vor der Aufnahme ca. 1 Schluck Flußsäure (Konzentration unbekannt) getrunken, anschließend erbrochen: Dann Spülung mit Wasser und Milch.

Aufnahmebefund: Haut und sichtbare Schleimhäute gut durchblutet, keine Cyanose. Zunge und Lippen weiß. Tonsillen, Rachen und Lungen unauffällig. RR: 110/70, Pulsfrequenz 64/Min., regelmäßig. 2. Herzton über Erb gespalten. Am Abdomen kein krankhafter Befund. Varikosis am rechten Unterschenkel.

Im EKG regelmäßiger Sinusrhythmus, Steiltyp, normaler Kurvenverlauf. Später im Rahmen einer Hypokaliämie leichte Erregungsrückbildungsstörung rechts praecordial.

Behandlung mit Gelusil-Lac, Calcium oral und parenteral sowie Infusionen von Glucose und Kochsalz mit Zugabe von Kalium-Chlorid.

Bis auf leichte Schmerzen im Mundbereich und im Epigastrium sowie leichte Durchfälle blieb die Patientin beschwerdefrei. Bei einer HNO-ärztlichen Untersuchung wurde nur eine leichte Reizung der Schleimhaut im Bereich des Laryns-Einganges sowie der Epiglottis, jedoch keine Ätzspuren festgestellt. Der Ösophagus war röntgenologisch unauffällig, ebenso altersentsprechender Befund von Herz und Lunge. Laborbefund: BSG: 25/60 mm; BB, Serumenzyme, harnpflichtige Substanzen, Quick und Bilirubin im Normbereich. Hypokaliämie; nach Substitution normales Serum-

kalium. Kalzium immer im Normbereich.

B: Fälle der Literatur

1. Fall Schuermann (1937): Flußsäureverätzung

Am 8.1.1937 suchte ein 25-jähr. Student der Chemie die Berliner Universitäts-Hautpoliklinik auf und gab folgendes an:

Beim Arbeiten im chemischen Laboratorium wurde von ihm Bariumfluorid mit Fluorsulfonsäure angerührt. Dabei stiegen eben sichtbare Flußsäuredämpfe auf, die nicht länger als 2 Minuten mit den Fingern der rechten Hand in Berührung kamen.

Kurze Zeit darauf bemerkte der Kranke ein Ziehen, das sich immer mehr zu Schmerzen steigerte und schon bald unerträglich wurde. Er nahm eine 10 %ige Calciumchloridlösung, anschließend Sodalösung und rieb die Finger damit ab. Dann ließ er an denselben Stellen noch eine 15 %ige Kalilauge einwirken. Die Schmerzen nahmen immer mehr zu. Einen Moment lang setzte Schwindelgefühl und Schweißausbruch ein. Etwa 12 Minuten später erschien er in der Sprechstunde. Es wurde folgender Befund erhoben: Die Haut des 2. und 3. Fingers rechts dorsal ist etwas ödematös und ganz gering weißlich gefärbt. Der Kranke erhielt einen indifferenten Salbenverband, Antineuralgica und wurde entlassen. Die Schmerzen nahmen immer mehr zu.

Gegen 7 Uhr abends suchte er erneut die Hautklinik auf. Seit der Flußsäureeinwirkung waren jetzt 7 Stunden vergangen, und es wurde nun

folgender Befund erhoben:

Von den Fingerkuppen übergreifend und an dorsalen Anteilen bis zum Mittelgelenk 1 - 3 rechts besteht ein ziemlich ausgeprägtes Ödem von weißgrauer Farbe. In den mittleren Partien beginnende Blasenbildung. Die Fingernägel sind eigentümlich gelblichgrau und glanzlos. Die regionären Drüsen sind o. B.

Der Kranke machte ein schmerzverzerrtes Gesicht und stöhnte sehr. Trotz Höchstdosen von Morphinum und Pantopon wurde nur eine geringe Linderung erzielt. Er erhielt Calcium-Sandoz 20-%ig 10,0 intravenös und feuchte Umschläge auf die erkrankten Partien. Der Kranke schlief die ganze Nacht nicht.

Am nächsten Morgen hatte sich das Bild wieder verändert: Die Finger 1 - 3 waren walzenförmig verdickt und zeigten dorsal etwa 2 cm hohe weiße Blasen, die mit einer geleeartigen Flüssigkeit gefüllt waren, nach deren Abtragung eine matsche weißliche Ulzeration den Grund bildete. Die Nägel waren jetzt graugrünlich und stumpfmatt. In den nächsten 5 Tagen nahm der Prozeß weiter an Flächen- und Tiefenausdehnung zu. Die Ulzerationen wurden größer, tiefer und griffen auf seitliche Fingeranteile über. Die Haut der Umgebung war graugrün, die Fingerkuppen allmählich schwarz.

Von jetzt ab (6. Tag) ließ die Tendenz zur Flächenausdehnung nach, während die Nekrotisierung zur Tiefe hin unaufhörlich weiter fortschritt. Nach etwa 5 Wochen war auch die Tiefenausdehnung auf einem stationären Punkt angelangt. Es hatte eine deutliche Demarkation eingesetzt.

Folgender Schlußbefund wurde erhoben: Die Endglieder des 1. und 2. Fingers rechts sind bis auf den Rest des herausragenden Knochensequesters größtenteils zerstört. Die Mittelphalangen 1 - 3, die im Röntgenbild fleckförmige Entkalkungsherde zeigen, sowie die Endphalanx 3 sind dorsal und seitlich äußerst tief zerstört. Der Knochen läßt sich aber erhalten. Es wird in den zerstörten Gebieten eine Heilung mit Narbe eintreten. Auf eine Neubildung des Nagels am 3. Finger rechts kann nicht gerechnet werden.

2. Fall Maletz (1935): Perorale Vergiftung mit Natriumfluorid und Natriumsilicofluorid

Ein 25-jähriger, gut entwickelter muskulöser Mann arbeitete am 26. September 1934 morgens in der Küche und half dem Koch bei der Zubereitung einer Creme, die sich vor allem aus Zucker und Butter zusammensetzte. Während er die Creme anrührte, kostete er eine größere Menge. Wie die spätere Analyse der Creme ergab, enthielt der Zucker ein Küchenschabepulver, das aus 55,9 % NaF und 44,1 % Na_2SiF_6 bestand. Wahrscheinlich wurde das Insektizid vorher irgendwann einmal mit Zucker verwechselt. Wieviel Zeit von der Ingestion bis zum Auftreten der Symptome verstrich, konnte nicht genau festgestellt werden. Es schien sich um einige Minuten bis eine Stunde zu handeln. Der Patient teilte dem Koch mit, daß er sich krank fühle und daß mit der Creme irgend etwas nicht in Ordnung zu sein schien. Er verließ die Küche und ging nach draußen.

Dort überfiel ihn ein derartiges Schwächegefühl, daß er sich hinlegen mußte. Ihm wurde schlecht und erbrach den Großteil des Mageninhalts. Danach schwitzte er äußerst stark. Bei der Aufnahme hatte der Patient einen leichten Schock und klagte über auffallendes Schwächegefühl. Die Haut war kalt und feucht, der Puls mit 120/min. schnell. Es wurde sofort eine Magenspülung mit 4 % Natriumbicarbonat-Lösung eingeleitet und der Schock behandelt. Dem Patienten wurden 59 g Magnesiumsulfat als Abführmittel gegeben. Zu diesem Zeitpunkt bestand über die Art des Giftes keine Klarheit. Der Patient sprach auf die Behandlung an. Nausea und Erbrechen ließen nach. Einige Stunden nach Auftreten der Symptome begann der Patient über allgemeine Muskelkrämpfe insbesondere der Gesichtsmuskeln, zu klagen. Die Muskelkrämpfe dauerten mehrere Stunden an und gingen dann zurück. Man fühlte nun, daß sich der Zustand des Patienten sehr gebessert hatte. Doch plötzlich, als er versuchte mit jemand zu sprechen, klagte er über Kurzatmigkeit und Atembeschwerden. Der Puls war nicht mehr tastbar und der Patient starb plötzlich, 6 Std. nach Auftreten der Symptome.

Die Blutuntersuchung, die kurz vor dem Tod vorgenommen wurde, lieferte folgende Werte: 20500 Leukozyten; 91 % neutrophile Leukozyten, 6 % Lymphozyten, 2 % Monozyten, 0,3 % basophile Leukozyten.

Der Calciumspiegel im Serum des bereits toten Patienten lag bei 5,8 mg %.

3. Fall Watson et al (1973): Inhalation von Fluorwasserstoff und Verätzung mit Flußsäure

Ein 28-jähriger Mann war in einem Betrieb beschäftigt, der Flußsäure verwendet. Es kam während seines Arbeitsvorganges zu einer Explosion. Der Arbeiter wurde an ausgedehnten Partien von Gesicht und Mund mit der Flußsäure bespritzt. Die Hautstellen am Kopf, Hals, oberen Brustbereich, sowie den Ober- und Unterarmen waren weniger stark betroffen. Innerhalb weniger Minuten waren die Verätzungen in Form von starker Hautrötung und Blasenbildung sichtbar. Zur Zeit des Unfalls trug der Patient normale Kleidung ohne zusätzlichen Schutz. Erste Hilfe erfolgte schnell, beschränkte sich aber auf eine Spülung der verätzten Stellen mit Natriumbikarbonat-Lösung und Wasser. Der Patient zeigte nach kurzer Zeit die Symptome eines Schocks sowie deutliche Atemnot. Er wurde bewußtlos und starb innerhalb von 30 Min.

Die Obduktion ergab, daß alle Verätzungen die Haut völlig zerstört hatte. Beide Corneae zeigten ausgedehnte Trübungen. Die Schleimhaut und das tieferliegende Gewebe von Mund, Larynx und Pharynx waren gestaut und ödematös; die Epiglottis deutlich geschwollen und geschwürig zerfallen; die Trachea und die großen Bronchien gerötet, aber nicht ödematös. Beide Lungen waren schwer gestaut und an den Schnittflächen der unteren Lungenlappen war ein hämorrhagi-

sches, leicht exsudierendes Ödem festzustellen. Die oberen Lungenlappen wiesen fleckartige, parenchymatöse Hämorrhagien auf, während die dazwischenliegenden Gebiete gestaut oder kollabiert waren. In den kleinen Bronchien und größeren Bronchiolen war bluthaltige Flüssigkeit zu finden. Ösophagus und Magen enthielten kleine Mengen Blutes. Die Schleimhaut des Magens wies eine große Zahl petechialer Hämorrhagien auf. Die Nierenrinde war abgeblaßt. Einige kleine Hämorrhagien waren an der Grenze von Nierenrinde und -mark zu sehen. Alle anderen Organe waren ohne pathologischen Befund. Im Knochen wurden hohe Fluorid-Konzentrationen gefunden.

Fall Köhnlein et al.: Behandlung einer Flußsäureverätzung mit intraarterieller Ca-Injektion

Ein 38-jähriger Mann hatte sich bei berufsbedingtem Teppichreinigen mit einem Rostfleckenentferner, in den zu 14% eine 71 bis 75% Flußsäurelösung (HF) eingearbeitet ist, aufgrund eines defekten Handschuhs die Fingerkuppen des 2. und 3. sowie einen Tag später erkennbar, des 1. und 4. Fingers der rechten Hand verätzt. Bei der stationären Aufnahme 4 Tage später hatten sich schon schwarzgefärbte Hautnekrosen ausgebildet. Trotz Handspülungen mit Calcium-gluconat-haltigen 0,9%-NaCl-Lösungen nach Hautexizision der befallenen Areale fortlaufend über mehrere Tage ließ sich eine fortschreitende Nekrosenbildung der Fingerkuppen und des Nagelbettes bei zunehmender Schmerzausbreitung nicht aufhalten.

Es erfolgte nun eine Perfusion von 10 ml 20% Calcium-gluconat (entsprechend 180 mg Calcium) mit zusätzlich 40 ml 0,9% NaCl-Lösung über 4 Stunden nach Punktion der Art. brachialis des rechten Armes. Hier nach kam die fortschleichende HF-Verätzung an sämtlichen Fingerenden abrupt zum Stillstand, und es trat Spontanheilung ein.

Bei einem 16-jährigen Auszubildenden mit schmerzhafter weißlich-glasig aufgetriebener Hautnekrose der rechten Zeigefingerkuppe wurde 4 Stunden nach erfolgter Verätzung mit 12% Flußsäure (17% einer 72%-igen HF-Lösung eines Fassadenreinigermittels) das gleiche Verfahren angewandt, wobei schon während der intraarteriellen Perfusion über die Art. radialis sogleich Schmerzfreiheit eintrat und sich hiernach gar keine Gangrän ausbildete. Der Patient war nach 5 Tagen arbeitsfähig.

Zusammenfassung

Die praktische Verwendung und Bedeutung der Flußsäure und ihrer Salze sowie deren chemischen Eigenschaften werden kurz erörtert. Insbesondere wird auf ihren Charakter als Säure eingegangen und die Bedeutung des Fluorions besprochen. Seine mannigfachen Wirkungen werden genauer dargestellt um seinen Charakter als Protoplasmagift herauszuarbeiten. Bei der Darstellung des Stoffwechselverhaltens des so wichtigen Fluorions werden vor allem im Hinblick auf die Klinik die Faktoren berücksichtigt, die Resorption, Verteilung und Elimination bestimmen und positive bzw. negative Einflüsse auf diese kinetischen Größen ausüben. Im klinischen Teil der Arbeit werden zunächst die wichtigen Symptome und Befunde der Flußsäure bzw. Fluoridverätzung dargestellt. Es werden dann eingehend die zahlreichen Therapievorschläge zu ihrer Behandlung sowie die experimentellen Grundlagen aufgeführt. Bei kritischer Durchsicht der in der Literatur beschriebenen therapeutischen Maßnahmen zeigt sich, daß auf Grund der experimentellen Untersuchungen, die zum Teil völlig entgegengesetzte Ergebnisse aufweisen, keine eindeutige Entscheidung für eine bestimmte Therapie ableitbar ist. Die neuen klinischen Erfolge im Zusammenhang mit den jüngst vorgenommenen experimentellen Untersuchungen über die intraarterielle Ca-Injektion führen den Verfasser zu dem Schluß in Zukunft dieser Therapie den Vorrang einzuräumen. Diese Ergebnisse rechtfertigen den Einsatz dieser Therapie in Kombination mit der Glucocorticoidtherapie in nächster Zukunft bei Flussurevertzungen der Hand innerhalb der ersten 24 Std. An anderen Körperregionen und bei nicht zu ausgedehnten Verätzungen muß die Umspritzung mit Ca-gluc. kombiniert mit einer Cortisontherapie empfohlen werden. Für die Sptbehandlung kommt nur die Therapie mit Glucocorticoiden in Frage.

XIII. Literaturangaben

1. Abukurah, A.R., Moser, A.M., Baird, L.L., Randall, R.E., Setter, J.G., Blanke, R.V.: Acute sodium fluoride poisoning. JAMA 222 (1972), 816 - 817
2. Aisenberg, A.C., Potter, V.R.: Effect of fluoride and DNP on acetate activation in kidney and liver homogenate. J. biol. Chem. 215 (1955), 737 - 749
3. Anbar, M., Guttman, S., Lewitus, Z.: The accumulation of fluoroborate ions on the iodine uptake in thyroid glands of rats. Endocrinol. 66 (1960), 888 - 890
4. Appelgreen, L.E., Ericsson, Ullberg: A comparison of the distribution of radioactive fluorine and calcium by the use of double isotope autoradiography. Acta physiol. scand. 53 (1961), 339 - 347
5. Arena, J.M.: Poisoning, 3rd ed. Springfield Ill. USA
6. Baader, E.W.: Handbuch der gesamten Arbeitsmedizin. Bd. II, 1. Berlin - München - Wien, Urban & Scharzenberg, 1961, S. 296 - 313
7. Baaker, R.D., Searle, G.W., Nunn, A.S.: Glucose and sorbose absorption at various levels of rat small intestine. Am. J. Physiol. 200 (1961), 301 - 304
8. Baldwin, H.B.: The toxic action of sodium fluoride. J. Am. Chem. Soc. 24 (1899), 511
9. Bartellini, E.: Rass. Med. ind. 22 (1953), 34 - 42
10. Bartels et al: Vortrag am Dt. Chirurgenkongreß in München, Mai 1980
11. Baur, E.: Zur Therapie der Flußsäureverätzungen. Praxis 46 (1957), 529 - 531
12. Bechmann, J.: A history of inventions, discoveries and origins. 4th ed., vol. 2. London 1846

13. Beck, E.: Erkrankungen und Verletzungen durch Flußsäure. Zbl. Chir. 75 (1950), 414 - 418
14. Belfanti, S.: Researches on the phosphatases. Biochem. J. 29 (1935), 842 - 846
15. Bell, R.D.: Poisoning by sodium fluoride. Brit. Med. J. 1 (1936), 886
16. Bell, M.C., Merriman, G.M., Greenwood, D.A.: Distribution and excretion of F¹⁸ fluoride in beef cattle. J. Nutr. 73 (1961), 379 - 385
17. Beltz, R.E.: Comparison of the content of thymidilate, deoxycytidylate, deaminase and deoxyribonuclease kinases in normal and regenerating rat liver. Arch. Biochem. Biophys. 99 (1962), 304 - 312
18. Berman, L.B., Taves, D.R.: Fluoride excretion in normal and uremic humans. Clin. Res. 21 (1973), 100
19. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie: Merkblatt für Fluorwasserstoff und anorganische Fluoride. Weinheim, Verlag Chemie, Ausgabe 7/1976, 7/1977 (6940 Weinheim, Postf. 1260/1280)
20. Blunt, C.P.: Treatment of hydrofluoric acid skin burns by injektion with calcium gluconate. Ind. Med. (Surg.) 33 (1964), 869 - 871
21. Boddie, G.F.: Fluorine alleviators. Vet. Rec. 69 (1957), 483 - 488
22. Borst, P.: Pathways of glutamate oxidation by mitochondria isolated from different tissues. Biochem. Biophys. Acta 57 (1962), 256 - 269
23. Brandt, B., Behrbohm, P.: Zur Behandlung der Flußsäurenverätzung. Berufsderm. 8 (1960), 46 - 52
24. Braun-Falco, O., Weber, G.: Der Einfluß der Hyaluronidase auf entzündliche Vorgänge der Haut. Hautarzt 4 (1953), 164 - 168
25. Braun-Falco, O., Geimer, R.: Über den Einfluß von Hyaluronidase und Heparin auf experimen-

- tell erzeugte Hautblasen. Arch. Derm. Syph. 197 (1953), 42 - 50
26. Bredemann, G.: Biochemistry of some toxic agents. Bull. J. Hopk. Hosp. 77 (1955), 21
 27. Browne, T.D.: The treatment of hydrofluoric acid burns. J. Soc. occup. Med. 24 (1974), 80 - 89
 28. Buffet, A.: Die Behandlung von Flußsäureverätzungen der Haut. Münch. Med. Wschr. 103 (1961), 1187 - 1188
 29. Buffet, M.: Les brûlures par l'acide fluorhydrique et leur traitement. Arch. mal. prof. 22 (1961), 359 - 361
 30. Bundesanstalt für Bodenforschung, Hannover, und Dt. Institut für Wirtschaftsforschung, Berlin: Untersuchung über Angebot und Nachfrage mineral. Rohstoffe, IV: Flußspat (1974)
 31. Burke, W.J., Hoegg, U.R., Philipps, R.E.: Systemic fluoride poisoning resulting from a fluoride skin burn. J. occup. Med. 15 (1973), 39 - 41
 32. Buttner, W., Muhler, J.C.: The effect of fluoride administration, of fluoride deposition in tissues and on serum cholesterol in the rat. J. Nutr. 63 (1957), 263
 33. Carlson, C.H.: Retention, distribution and excretion of radiofluoride. Thesis, Univ. of Minnesota, 1959
 34. Carlson, C.H., Armstrong, W.D., Singer, L.: Distribution and excretion of radiofluoride in the human. Proc. Soc. exp. Biol. 104 (1960), 235 - 239
 35. Carlson, C.H., Armstrong, W.D., Singer, L.: Distribution, migration and binding of whole blood fluoride evaluated with radiofluoride. Am. J. Physiol. 199 (1960), 187 - 189
 36. Carlson, C.H., Armstrong, W.D., Singer, L., Hinshaw, L.B.: Renal excretion of radiofluoride in the dog. Am. J. Physiol. 198 (1960), 829 - 832

37. Carlson, C.H., Singer, L., Armstrong, W.D.: Radiofluoride distribution in tissues of normal and nephroectomized rats. *Proc. Soc. exp. Biol.* 103 (1960), 418 - 420
38. Caruso, F.S.: The effects of NaF on renal function in dogs. M. S. Thesis, University of Rochester, 1961
39. Caruso, F.S., Hodge, H.C.: The effect of oral doses of NaF on blood pressure in dogs. *J. dent. Res.* 44 (1) (1965), 99 - 101
40. Caruso, F.S., Maynard, E.A.: A pressor effect of NaF in dogs. *Fed. Proc.* 22 (1963), 307
41. Cheldelin, V.H., Beinert, H.: Studie on the cyclophorase system. *Biochim. biophys. Acta* 9 (1952), 661 - 673
42. Chen, Jr., Smith, F.A., Gradner, D.E., O'Brien, J.A., Hodge, H.C.: Renal clearance of fluoride. *Proc. Soc. exp. Biol.* 92 (1956), 879 - 883
43. Cholak, J.: Fluorides: A critical review. *J. occup. Med.* 1 (1959), 501 - 511
44. Chowes, C.M.A., Keltch, A.K.: Action of fluoride and other reagents on phosphorylation in malignant and certain normal tissues. *Proc. Soc. exp. Biol.* 81 (1952), 356 - 362
45. Cimasoni, G.: Inhibition of Cholinesterase by fluoride in vitro. *Biochem. J.* 99 (1966), 133
46. Collings, Jr., Fleming, May, R.: Absorption and excretion of inhaled fluorides. *Arch. industr. Hyg.* 4 (1951), 585 - 590
47. Covin, J.M., Berman, D.A.: Metabolic aspects of the positive inotrope action of fluoride on rat ventricle. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 125 (1959), 137 - 141
48. Craig, R.D.P.: Hydrofluoric acid burns of the hands. *Br. J. Plast. Surg.* 17 (1964), 53 - 59
49. Dale, R.H.: Treatment of hydrofluoric acid burns. *Br. med. J.* 1 (1951), 728 - 731

50. Daniel, E.E.: Potassium movements in rat uterus, studied in vitro. Can. J. Biochem. Physiol. 41 (1963), 2085
51. Desouille, Cremer, Cifuentes: Etude exp. sur le traitement d'urgence des brûlures cutanées par les acides forts et bases fortes. Arch. mal. prof. 25 (1964), 703 - 710
52. Dibbel, D.G., Iverson, R.E., Wallace, J., Laub, R.E., Madison, M.S.: Hydrofluoric acid burns of the hand. J. Bone Joint Surg. 52A (1970), 931 - 936
53. Diefenbacher, Thompson: J. occup. Med. 4 (1962), 325
54. Documenta Geigy: Wissenschaftl. Tabellen. Stuttgart, Thieme, 1975
55. Dombromyslov, A.N., V.A. Mal'ceva, Ju. S. Kaminskaja: Ob izmenenijach v tkanjach glaza pri chroniceskoj zatravke belych kryš ftoris-tym vodorodom. (Über Veränderungen in Augen-gewebe bei chronischer Vergiftung weißer Ratten mit Flußsäure.) Oftalmol. Z. 30 (1975), 616 - 618
56. Dreher, R.: Untersuchungen über die Entstehung der Flußsäureverätzung und ihre Behandlung. Diss. Tübingen, 1968
57. Dreher, R., Simon-Weidner, R.: Über die Behandlung der Flußsäureverätzung mit Eisenchlorid. Med. Welt 45 (1969): 2478 - 2482
58. Dreher, R., Simon-Weidner, R.: Die Entstehung der Flußsäureverätzung und ihre Behandlung. Zbl. Arbeitsmed. 20 (1970), 15 - 22
59. Dreher, R., Simon-Weidner, R.: Das Überschreiten der orthischen Leistungsbreite des Hautorgans betrachtet anhand der Flußsäureverätzung. Berufsderm. 19 (1971), 255 - 266
60. Dreyfus, J.C., Schapira, G.: Action du fluorure de sodium sur la synthèse acellulaire d'hémoglobine. Biochem. biophys. Acta 129 (1966), 601 - 612

61. Eagers, R.Y.: Toxic properties of anorganic fluorine compounds. Amsterdam - London - New York. Elsevier Publ. Comp., 1969
62. Elliott, W.H.: The breakdown of ATP accompanying cholic acid activation by guinea-pig liver microsomes. Biochem. J. 65 (1957), 315 - 321
63. Erdey-Gruz, T., et al: Acta Chim. Hung. 37 (1963), 393
64. Ericsson, Y.: The state of fluorine in milk and its absorption and retention when administered in milk. Acta odont. scand. 16 (1958), 51 - 77
65. Ericsson, Y., Malmnäs, Cl.: Placental transfer of fluorine investigated with F^{18} in man and rabbit. Acta obstet. gynec. scand. 41 (1962), 144 - 158
66. Ericsson, Y., Ullberg, S.: Autoradiographic investigations of the distribution of F^{18} in mice and rats. Acta odont. scand. 16 (1958), 363 - 374
67. Fasske, E.: Akute Fluorvergiftung. Arch. Tox. 17 (1959), 306 - 313
68. Fisher, H.: Über Fluornatrium Vergiftung. Dtsch. Z. Gerichtl. Med. 1 (1922), 401
69. Fisher, A.A., Chargin, L., Fleischmajer, P., Hyman, A.: Pustular patch test reactions. Arch. Derm. 80 (1959), 742 - 749
70. Flury, Zernik: Schädliche Gase. Springer 1931
71. Fredenhagen, K., Wellmann, M.: Ätzwirkungen des Fluorwasserstoffs und Gegenmittel. Angew. Chem. 45 (1932), 537 - 538
72. Fredenhagen, K., Fredenhagen, H.: Die wirksame Behandlung der Flußsäureverätzungen. Angew. Chem. 52 (1939), 184
73. Frémy, H.: Ann. Chim. Phys. 47 (3) (1856), 5
74. Fry, B.W., Taves, D.R.: Serum fluoride analysis with the fluoride electrode. J. Lab. Clin. Med. 75 (1970), 1020 - 1025

75. Fuchs, C., Dorn, D., Fuchs, C.A., Henning, H.V., McIntosh, C., Scheler, F., Stennert, M.: Fluoride determination in plasma by ion selective electrodes: A simplified method for the clinical laboratory. Clin. Chim. Acta 60 (1975), 157 - 167
76. Gadaskina, I.D., Stessel', T.A.: Raspredele-
nie i vydelenie ftora pri otravlenii zivo-
tnych. (Verteilung und Elimination von Fluor
bei Labortieren.) Fiziol. Z. 19 (1935), 1245
- 1257
77. Gedalia, J.: Urinary fluorine levels of
children and adults. J. dent. Res. 37 (1958),
601 - 604
78. Gedalia, J., Brzezinski, A., Bercovici, B.:
Urinary fluorine levels in women during pre-
gnancy and after delivery. J. dent. Res. 38
(1959), 548 - 551
79. Geiger, J.C.: Poisoning due to the ingestion
of a mixture of sodium Bicarbonate - sodium
fluoride. Calif. Western Med. 44 (1936), 81
- 83
80. Gellerstedt, H.: Pathological anatomy of
acute sodium fluoride poisoning. Dtsch. Z.
ges. gerichtl. Med. 19 (1932), 475
81. Gelfant, S.: A study of mitosis in mouse ear
epidermins in vitro. Exp. cell. Res. 19
(1960), 65 - 82
82. Gettler, A.O., Ellerbrook, L.: Toxicology of
fluorides. Am. J. med. Sci. 197 (1939), 625
- 638
83. Gleason, M.N., Gosselin, R.E., Hodge, H.C.:
Clinical Toxicology of commercial products.
Ed. 3. Baltimore, Williams & Wilkins Co. 1969.
S. 112
84. Gmelin, L.: Handbuch der anorganischen Chemie.
Erg. bd. 5: Fluor. Weinheim. S. 182
85. Gofung, I.I., A.A. Kaz'mina: Ostroe otravle-
nie ftoristym natriem. (Schwere Natriumfluor-
idvergiftung.) Terap. Arch. 43 (Moskau) 43
(1971), 109 - 110

86. Goodman, L.S., Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. 3rd, 4th, 5th ed., New York MacMillan Publ. 1965, 1970, 1975
87. Grässer, F.: Cortison und ACTH in der Dermatologie. Hautart 6 (1955), 241 - 246
88. Grand, N.G.: Comparative effect of sodium fluoride and sodium oxalate on normal and neoplastic tissues in vitro and in vivo. J. dent. Res. 32 (1953), 650 - 651
89. Grant, M.: Toxicology of the eye. 2nd ed. Springfield Ill. USA 1974. S. 557 - 558
90. Greene, O.: Sodium fluoride poisoning. U.S. Naval Med. Bull. 43 (1944), 551
91. Greenwood, D.A., Hewitt, E.A., Nelson, V.E.: The effects of fluorine on respiration, blood pressure, coagulation and blood calcium and phosphorous in the dog. J. Am. vet. med. Ass. 86 & 1935), 28 - 42
92. Greenwood, D.A., Hewitt, E.A., Nelson, V.E.: Effect of fluorine on blood and respiration. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 31 (1934), 1037 - 1040
93. Greenwood, D.A., Hewitt, E.A., Nelson, V.E.: The effects of the fluorides and the chlorides of some of the alkali elements on respiration and blood pressure in the dog. J. Am. vet. med. Ass. 92 (1938), 532 - 547
94. Haar, H.: Flußsäureverätzung der äußeren Haut. Zbl. Chir. 74 (1949), 467 - 472
95. Haar, H.: Flußsäureverätzung der äußeren Haut und ihre Behandlung. Med. Klin. 49 (1954), 339 - 340
96. Ham, M.P., Smith, M.D.: Fluorine balance studies on four infants. J. Nutr. 53 (1954), 215 - 222
97. Ham, M.P., Smith, M.D.: Fluorine balance studies on the women. J. Nutr. 53 (1954), 225 - 232

98. Hamilton, M.: Hydrofluoric acid burns. Occup. Hlth. 27 (1975), 468 - 470
99. Harrison, J.W.E., Ambrus, J., Ambrus C., Rees, E., Peters, R., Reese, L.: Acute poisoning with fluoroacetate (compound 1080). JAMA 149 (1952), 1520 - 1522
100. Hashimoto, K.: Mechanism of the inhibitory action of sodium fluoride and sodium fluoroacetat on cardiac function and carbohydrate metabolism of the isolated bullfrog's heart. Jap. J. Physiol. 11 (1961), 212 - 221
101. Hauschild, F.: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie. 4. Aufl., Leipzig, VEB Thieme, 1973
102. Haussmann, P.: Beitrag zur Behandlung der Flußsäureverätzung an den Fingern. Handchirurgie 8 (1976), 199 - 201
103. Hein, J.W., Bonner, J.F., Brudevold, F., Smith, F.A., Hodge, H.C.: Distribution in the soft tissue of the rat of radioactive fluoride administered as sodium fluoride. Nature 178 (1956), 1295 - 1296
104. Henning, G., Klost, W.: Erste Hilfe und ärztliche Behandlung bei Flußsäure-Verätzungen. Zbl. Arbeitsmed. 23 (1973), 72 - 74
105. Henschler, D.: Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2. Analysen in biologischem Material.
106. Hewitt, E.J., Nicholas, J.O.: Cations und Anions. In: R.M. Hochester, J.H. Quastel: Metabolic Inhibitors. Vol. II, S. 311 - 436. New York, Acad. Press, 1963
107. Heydrich, B.: Eine Massenvergiftung mit Kieselfluoridnatrium. Z. Klin. Med. 135 (1938), 268 - 282
108. Hobbs, C.S., et al: Fluorosis in cattle and sheep. Univ. Tenn. Agric. Expt. Sta. Bull. No. 235 (1954)
109. Hollenberg, C.H., Raben, M.S., Astwood, E.B.: The lipolytic response to corticotropin. Endocrinol. 68 (1961), 589 - 598

110. Ingraham, H.S., Flood, A.J.: An outbreak of acute fluoride poisoning. N.Y. State J. Med. 49 (1943), 41
111. Iverson, R.E., Laub, D.R., Madison, M.S.: Hydrofluoric acid burns. Plast. Reconstr. Surg. 48 (2) (1971), 107 - 112
112. Iverson, R.E., Laub, D.R.: Hydrofluoric acid burn therapy. Surg. Forum 21 (1970), 517 - 519
113. Jackson, D.: The diagnosis of the depth of burning. Br. J. Surg. 40 (1953), 588 - 596
114. Jovanovits, J.: Beitrag zur experimentellen Fluorosteopathie. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 12 (2) (1944), 233 - 276
115. Kahlson, G., Uvnas, B.: Zur Theorie der Sensibilisierung für Azetylcholine. Zugleich Bericht über eine erregbarkeitssteigernde Wirkung der Fluoride. Scand. Arch. Physiol. 72 (1935), 215 - 239
116. Kahlson, G., Uvnas, B.: Die Bedeutung der Acetylcholinesterase sowie der spezifischen Rezeptoren für die Acetylcholinempfindlichkeit kontraktile Substrate. Scand. Arch. Physiol. 78 (1938), 40 - 58
117. Kasueske, H.: Diss. Berlin (Humboldt-Univ.), 1959
118. King, R.: Poisoning by hydrofluoric acid. Trans. Path. Soc. 24 (1873), 98 - 100
119. Kirschner, L.B.: Fluoride inhibition of sodium extrusion from swine erythrocytes and its metabolic correlates. Archs. Biochem. Biophys. 106 (1964), 57
120. Klauder, J., Shelanski, L., Gabriel, K.: Industrial uses of compounds of fluorine and oxalic acid. Arch. Ind. Hlth. 12 (1955), 412 - 419
121. Klavis, G., Schroeder, K.H., Schulz, L.Cl.: Zur Behandlung der experimentellen Flußsäureverätzung. Berufsderm. 9 (1961), 122 - 130

122. Kleine-Natrop, H.-E.: Arbeitsbedingte Säureverätzungen der Haut. Mschr. Unfallheilk. 69 (1966), 218 - 227
123. Kleinert, H.E., Bronson, J.L.: Hydrofluoric acids burns of the hand. Med. Times 104 (1976), 75 - 79
124. Köhnlein, H.E., Merkle, P., Springorum, H.W.: Hydrogen fluoride burns: experiments and treatment. Surg. Forum 24 (1973), 50
125. Köhnlein, H.E., Jacobitz, K., Bucharowski, W., Seitz, H.D.: 18. Symposium der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft für Handchirurgie, Erlangen 1977
126. Koketsu, K., Gerard, R.W.: Effects of sodium fluoride on nerve muscle transmission. Am J. Physiol. 186 (1956), 278 - 282
127. Largent, E.: Proceed first Nation. Air pollution symposium, Posadena, California, 1950, 129 - 134
128. Largent, E.J.: Fluorosis. Ohio State Univ. Press 1961
129. Largent, E.J., Heyroth, F.F.: The absorption and excretion of fluorides. J. industr. Hyg. 31 (1949), 134 - 138
130. Lawrenz, M., Mitchell, H.H.: J. Nutr. 22 (1941), 621 - 631
131. Leone, N.L., Geever, E.F., Moran, W.C.: Acute and subacute toxicity studies of NaF in animals. U.S. Publ. Hlth. Rep. 71 (1956), 459 - 467
132. Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart, Thieme, 1959
133. Lewin, L.: Gifte und Vergiftungen. 5. Aufl., Ulm, Haug Verlag, 1962, S. 123
134. Lidbeck, W.L., Hill, I.B., Beemann, J.: Acute sodium fluoride poisoning. JAMA 121 (1943), 826 - 827
135. Liebecq, C., Peters, R.A.: The toxicity of

- fluoroacetat and the tricarboxylic acid cycle. Biochem. Biophys. Acta 3 (1949), 215 - 230
136. Lin, S.-Y., Hosteller, R.D., Hardesty, B.: The mechanism of sodium fluoride and cycloheximide inhibition of hemoglobin biosynthesis in the cell-free reticulocyte system. J. molec. Biol. 21 (1966), 51 - 69
137. Lindahl, P.E., Wedin, K.: Spermicidal effects studied with a photographic method. The effect of NaF. Exp. cell. Res. 29 (1963), 242 - 260
138. Lu, F.C., Grewal, R.S., Rice, W.B., Graham, R.C.B., Allmark, M.G.: Acute Toxicity of sodium fluoride for Rhesus Monkeys and other laboratory animals. Acta Pharmacol. 22 (1965), 99 - 106
139. Machle: J. ind. Hyg. Tox. 25 (1943), 112 - 123
140. Machle, W., Scott, E.W., Largent, E.J.: The absorption and excretion of fluoride. J. industr. Hyg. 24 (1942), 199 - 204
141. Machle, W., Thamann, F., Kitzmiller, K., Cholak, J.: The effect of inhalation of HF. H. ind. Hyg. 16 (1934), 129 - 145
142. Maletz, L.: Report of a fatal case of fluoride poisoning. New Engl. J. Med. 213 (1935), 370 - 372
143. Mann, T., Lutwak-Mann, L.: Studies on the metabolism of semen. Aerobic and anaerobic utilisation of fructose by spermatozoa and seminal vesicles. Biochem. J. 43 (1948), 266 - 270
144. Mariakulandai, A., Venkataramaiah, P.: Biochemical study of fluorine intoxication. Indian J. vet. Sci. 25 (1955), 183 - 199
145. Marks, P.A., Burka, E.R., Conconi, F.M., Perl, W., Rifkind, R.: Polyribosome dissoziation and formation in intact reticulocytes with conservation of messenger ribonucleic acid. Proc. nat. Acad. Sci. 53 (1965), 1437 - 1443
146. Marks, P.A., Burka, E.R., Rifkind, R., Danon, D.: Polyribosomes active in reticulocyte protein synthesis. Sympt. Quant. Biol. 28 (1963), 223 - 226

147. Matner, Th.: Über Cortison-Behandlung bei Flußsäureverätzung der Haut. Derm. Wschr. 136 (1957), 1060 - 1063
148. Mayer, L., Guelich, J.: Hydrogen fluoride (HF) inhalation and burns. Arch. environ. Hlth. 7 (1963), 445 - 447
149. McClure, F.J., Mitchell, H.H., Hamilton, T.S., Kinser, C.A.: Balances of fluorine ingested from various sources in food and water by five young men. J. industr. Hyg. 27 (1945), 159 - 170
150. McColl, D.: The treatment and prevention of "Hydrofluoric acid burns". Transactions of the Ass. of ind. med. officers 12 (1962)
151. Merkle, P., Springorum, H.W., Köhnlein, H.E., Hartung, H.: Die Flußsäureverätzung. Tierexperimentelle Untersuchungen und Klinik. Langenbecks Arch. Chir. Suppl. Chir. Forum 1973, 85 - 87
152. Metze, H.: Artefizielle Flußsäure-Verätzung. Zbl. Chir. 51 (1963), 2026 - 2029
153. Miller, O.N., Olson, R.E.: Metabolism of cardiac muscle. Arch. Biochem. 50 (1954), 257-262
154. Miller, R.F., Phillips, P.: The enhancement of the toxicity of sodium fluoride in the rat by high dietary fat. J. Nutr. 56 (1955), 447
155. Moeschlin, S.: Therapie der Vergiftungen. 5. Aufl., Stuttgart, Thieme, 1972
156. Moore, D.C.: An evaluation of hyaluronidase in local and nerve block analgesia: A review of 519 cases. Anaesthesiol. 11 (1950), 470-484
157. Mort, J.M., Lamport, D.: Anhydrous hydrogen fluoride deglycosylates glycoproteins. Anal. Biochem. 82 (1977), 289 - 309
158. Mosinger, B.: in: Renold, A.E., Cahill, G.F.: Handbook of physiology. Washington, Am. physiol. soc., 1965, 601 - 612
159. Müller, W., Bock, K.O.: Über eine akute Vergiftung mit Kieselfluorwasserstoffsäure. Med. Klin. 53 (1958), 502 - 503

160. Muhler, J.C., Weddle, D.A.: Utilizability of fluoride for storage in the rat when administered in milk. *J. Nutr.* 55 (1955), 347 - 353
161. Najjar, V.A.: The isolation and properties of phosphoglucomutase. *J. biol. Chem.* 175 (1948), 281 - 290
162. Nicolai, R., Jockey, P., Hugot, G., Drion, P.A.: Traitement d'urgence des brûlures cutanées par l'acide fluorhydrique. *Arch. mal. prof.* 26 (1965), 654 - 656
163. Paley, A., Seifter, J.: Treatment of experimental hydrofluoric acid corrosion. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 46 (1941), 190 - 192
164. Paterson, J.D.: *Br. J. ind. Med.* 13 (1956), 301
165. Perkinson, J.D., Jr., Whitney, J.B., Monroe, R.A., Lotz, W.E., Comar, C.L.: Metabolism of fluorine 18 in domestic animals. *Am. J. Physiol.* 182 (1955), 383 - 389
166. Peters, J.H.: Therapy of acute fluoride poisoning. *J. Med. Sci.* 216 (1948), 278 - 285
167. Phillips, P.H., Wuthier, R.E.: The effect of long time administration of fluoride in food or water on caries susceptible rats. *J. Nutr.* 67 (1959), 581 - 588
168. Quevauviller, A., Vu Ngoc Huyen: Étude anatomopathologique de la "brûlure" cutanée chez le rat par l'acide fluorhydrique. *Bull. Acad. Nat. Méd.* 159 (1975), 25 - 28
169. Quevauviller, A., Vu Ngoc Huyen: Étude expérimentale des brûlures par l'acide fluorhydrique et de leur traitement. *Thérapie* 31 (1976), 407 - 420
170. Quevauviller, A., Maziere, M.A., Vu Ngoc Huyen: Étude expérimentale des brûlures par l'acide fluorhydrique et de leur traitement. I. Recherche préliminaire sur le Cobaye. *Thérapie* 26 (1971), 529 - 534
171. Rabinowitch, J.M.: Acute fluoride poisoning. *Can. med. Ass. J.* 52 (1945), 345 - 349

172. Raestrup: Über Fluorvergiftungen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. 5 (1925), 404
173. Ranganathan, S.: Studies on experimental fluorine poisoning in rats. Indian. J. med. Res. 32 (1944), 233 - 236
174. Ravel, J.M., Mosteller, R.D., Hardesty, B.: NaF inhibition of the initial binding of aminoacyl-sRNA to reticulocyte ribosomes. Proc. nat. Acad. Sci. 56 (1966), 701 - 708
175. Rehn, J.: Erste Hilfe und Erstversorgung bei Verbrennungen und Verätzungen. Berufsderm. 13 (1965), 85 - 96
176. Reinhardt, C.F., Hume, W.G., Lynch, A.L., Wetherhold, J.M.: Hydrofluoric acid burn treatment. Am. ind. Hyg. Ass. J. 27 (1966), 166 - 171
177. Renovanz, H.D.: Inhalative Noxen. Med. Mschr. 28 (1974), 28 - 30
178. Rentsch, G.: Über den Wirkungsmechanismus der Flußsäureverätzung an der Haut. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 236 (Tagungsbericht), 208 - 211
179. Revel, H.P.: Phosphoprotein phosphatase. In: S.P. Colowick, N.O. Kaplan: Methods in Enzymology. Vol. VI. New York, Acad. Press, 1963, 2. 211 - 214
180. Rice, L.I., Berman, D.A.: Malonate and fluoride effects on metabolism and contraction of electrically stimulated heart strips. Am. J. Physiol. 200 (1961), 787 - 731
181. Roholm, K.: Fluorvergiftung bei Kryolitharbeitem. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 7 (1936), 254 - 277
182. Roholm, K.: Fluorvergiftung, eine neue Krankheit. Klin. Wschr. 15 (1936), 1425 - 1431
183. Roholm, K.: Fluorine Intoxication: A clinical hygienic study. London, H.K. Lewis & Co. Ltd., 1937

184. Roholm, K.: In Heffter-Heubner: Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. 7. Berlin, Springer, 1938
185. Rosenholtz, M., Carson, T.R., Weeks, M.H., Wilinski, F., Ford, O., Oberst, F.: A toxipathologic study in animals after brief single exposures to hydrogenfluoride. Am. Ind. Hyg. Ass. J 24 (1963), 253 - 261
186. Rost, F.: Zur Toxikologie der Fluoride. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 8, 256
187. Sanford, P.A., Smyth, D.H., Watling, M.: Sources of energy for transfer systems in the rat intestine. J. Physiol. 179 (1965), 72 - 73
188. Sbarra, A.J., Karnovsky, M.L.: The biochemical basis of phagocytosis. J. biol. Chem. 234 (1959), 1355 - 1362
189. Scharizer, E.: Methodik und Indikationen der Vitalfärbung mit Disulphinblau. Akt. Chir. 1 (1966), 83 - 90
190. Schell, H., Geldmacher - v. Mallinckrodt, M., Zink, P.: Akute, tödlich verlaufende Flußsäurevergiftung. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 8 (3) (1973), 57 - 60
191. Schlick, A.: Diss. München, 1911
192. Schmidt-Tintemann, U.: Die Flußsäureverätzung der Haut und ihre Behandlung. Münch. Med. Wschr. 102 (1960), 1548 - 1549
193. Schuckmann, F.: Kritische Betrachtung einer neuen Behandlungsmethode der Flußsäureverätzung. Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz 18 (1968), 129 - 132
194. Schuckmann, F.: Die Erstbehandlung der Flußsäureverätzungen in der chemischen Industrie. Handchirurgie 2 (1970), 102 - 104
195. Schuermann, H.: Über Flußsäureeinwirkung auf die Haut. Dermat. Wschr. 104 (1937), 661 - 667
196. Schwartz, L., Tulipan, L., Birmingham, O.: Occupational diseases of the skin. 3rd ed. Philadelphia, Lea & Febinger, 1957

197. Selvarai, R.J., Sbarra, A.J.: Phagocytosis inhibition and reversal. *Biochim. biophys. Acta* 127 (1966), 159 - 171
198. Sharkey, T.P., Simpson, W.M.: Accidental sodium fluoride poisoning. *JAMA* 100 (1933), 97 - 100
199. Sharpless, G.R.: Limitation of fluorine toxicosis in the rat with aluminium chloride. *Proc. Soc. exp. Biol.* 34 (1936), 562 - 564
200. Shirley, A.C., Hall, M., Lawrence, J.C., Ricketts, C.R.: Rationale of the treatment of hydrofluoric acid burns. *Br. J. ind. Med.* 31 (1974), 317 - 321
201. Shupe, J.L., Greenwood, D.A., Harris, L.E., Stoddard, G.E.: The effect of fluorine on dairy cattle. II. Clinical and pathological effects. *Am. J. vet. Res.* 24 (1963), 964-979
202. Shupe, J.L., Harris, L.E., Greenwood, D.A., Butcher, J.E., Nielsen, H.M.: The effect of fluorine in dairy cattle. V. Fluorine in the urine as an estimator of fluorine intake. *Am. J. vet. Res.* 24 (1963), 300 - 306
203. Simon-Weidner, R., Dreher, R.: Zur Behandlung der Flußsäureverätzungen. *Med. Welt* 19 (1968), 495 - 497
204. Singer, L., Armstrong, W.D.: Regulation of plasma fluoride in rats. *Proc. Soc. exp. Biol.* 117 (1964), 686 - 689
205. Slater, E.C.: Mechanism of inhibition of succinic dehydrogenase by fluoride and phosphate. *Biochem. J.* 58 (1954)
206. Slater, E.C., Bonner, W.D.: The effect of fluoride on the succinic oxidase system. *Biochem. J.* 52 (1952), 185 - 196
207. Smith, F.A.: Pharmacology of fluorids. In: Heffter-Heubner: Handbook of experimental Pharmacology, vol. XX, Berlin - Heidelberg - New York, Springer, part 1 1966, part 2 1970
208. Smith, Q.T., Armstrong, W.D., Singer, L.: Inhibition of human salivary and prostatic

- acid phosphatase and yeast enolase by low fluoride concentrations. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 102 (1959), 170 - 173
209. Smyth, D.H., Taylor, C.B.: Transfer of water and solutes by an in vitro intestinal preparation. J. Physiol. 136 (1957), 632 - 648
210. Spira, L.: Tetanoide Erscheinungen bei chronischer Fluorvergiftung. Dtsch. med. Wschr. 76 (1951), 1558 - 1560
211. Staufenbiel, A.: Sepsis mit letalem Ausgang nach Injektion von Hyalonuridase in ein Spritzeninfiltrat. Ther. Gegenw. (1956), 248 - 249
212. Sugaev, V.A.: Vlijanie glutaminovoj kisloty na toksichnost' fluoristogo natrija. (Einfluß der Glutaminsäure auf die Toxizität von Natriumfluorid.) Farmakologija (Russ. Pharmacol. Toxicol.) 36 (1973), 449 - 451
213. Suttie, J.W., et al: Studies of the effects of dietary sodium fluoride on dairy cows. J. Nutr. 63 (1957), 211 - 224
214. Taves, D.R.: Normal human serum fluoride concentrations. Nature 211 (1966), 192 - 193
215. Turner, C.: The metabolism of citric acid in the mammary gland. Biochem. J. 60 (1955), 88 - 95
216. Testeson, O.C.: Halide transport in red blood cells. Acta physiol. scand. 46 (1959), 19 - 41
217. Thiele, W., Wild, H.: Die moderne Therapie der sog. "Flussverbrennungen". Praxis 43 (1962), 1097 - 1099
218. Thiele, W., Wild, H.: Ätiologie und Kausaltherapie der Flußsäure- und Fluoridverätzungen der Haut. Med. Welt 48 (1962), 2566 - 2570
219. Thomsen, M.: Flussyreaetsning. Ugeskr. Laeg 135 (1973), 1183 - 1184
220. Tschantz, P., Favre, H.: Pancréatite nécrosante par intoxication à l'acide formique et brûlure à l'acide fluorhydrique. Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 64 (1975), 487 - 490

221. Ullberg, S., Appelgreen, L.S., Clemedson, C.J., Ericsson, J., Ewaldsson, B., Sörbo, B., Söremark, R.: A comparison of the distribution of some halide ions in the body. *Biochem. Pharmacol.* 13 (1964), 407 - 412
222. Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie. 4. Aufl., Bd. 11. Weinheim, Verlag Chemie, 1976. S. 585 - 630
223. Vaughan, M., Steinberg, D.: Effects of hormones on lipolysis and esterification of free fatty acids during incubation of adipose tissue. *J. Lipid. Res.* 4 (1963), 193 - 199
224. Volker, J.F., Sognnaes, R.F., Bibby, B.G.: Studies on the distribution of radioactive fluoride in the bones and teeth of experimental animals. *Am. J. Physiol.* 132 (1941), 707 - 712
225. Vontobel, H.: Über einen Fall von Flusssäureverätzung an der rechten Hand. *Praxis* 65 (1976), 1540 - 1541
226. Waldbott, H.: *Acta med. Scand. Suppl.* 1963
227. Wallace, P.C.: The metabolism of F^{18} in normal and chronically fluorosed rat. Thesis, Univ. California, 1953
228. Walser, M., Rahill, W.J.: Renal tubular transport of fluoride compared with chloride. *Am. J. Physiol.* 210 (2) (1966), 1290 - 1292
229. Warburg, O., Christian, W.: Chemical mechanism of fluoride inhibition of yeast. *Naturwiss.* 29 (1941), 590
230. Warburg, O., Christian, W.: Isolation and crystallization of enolase. *Biochem. J.* 310 (1942), 384 - 421
231. Watanabe, M., Yoshida, Y., Watanabe, M., Shimada, M., Kurimoto, K., Kihara, T.: Effect of hydrofluoric acid on glucose metabolism of the mouse studied by whole body autoradiography. *Br. J. ind. Med.* 32 (1975), 316 - 320
232. Watson, A., Oliver, J.S., Thorpe, J.W.: Accidental death due to inhalation of hydrofluoric acid. *Med. Sci. Law* 13 (1973), 277 - 279

233. Webster, R.W.: Legal Medicine and Toxicology. Philadelphia 1942. S. 389
234. Weddle, D.A., Muhler, J.C.: The effects of an-organic salts on fluorine storage in the rat. J. Nutr. 54 (1954), 437 - 444 (1954)
235. Weddle, D.A., Muhler, J.C.: The metabolism of different fluorides in the rat. J. dent. Res. 36 (1957), 386 - 390
236. Wellhöner, H.H.: Pharmakologie und Toxikologie. Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1975
237. Wetherhold, J.M., Shepherd, F.P.: Treatment of hydrofluoric acid burns. J. occup. Med. 7 (1965), 193 - 195
238. Whitford, G.M., Pashley, D.H., Reynolds, K.E.: Fluoride renal clearance: a pH-dependent event. Am. J. Physiol. 230 (2) (1976), 527 - 532
239. Wieland, H., Kurtzahn, G.: Zur Kenntnis der Fluorwirkung. Naunyn-Schmiedeberg Arch. exp. Path. Pharmacol. 47 (1923), 489 - 498
240. Wilbrandt, W.: Die Abhängigkeit der Ionenpermeabilität der Erythrozyten vom glycolytischen Stoffwechsel. Pflügers Arch. Ges. Physiol. 243 (1940), 519
241. Wild, H.: Merkblatt "Notfalldienst Flußsäure". Praxis 50 (1961), 1385 - 1389
242. Yoshida, H., Nagai, K., Kamei, M., Nakagawa, J.: Irreversible inactivation of (Na^+-K^+) -dependent ATPase and K^+ -dependent phosphatase by fluoride. B.B.A. 150 (1968), 162
243. Zipkin, I., Lee, W.A., Leone, N.C.: Rate of urinary fluoride output in normal adults. Am. J. Publ. Hlth. 47 (1957), 848 - 851
244. Zipkin, I., Likins, R.C.: Absorption of various fluorine compounds from the gastrointestinal tract of the rat. Am. J. Physiol. 191 (1957), 549 - 550

245. Zober, A., Geldmacher v. Mallinckrodt, M., Schaller, K.H.: Renal fluoride excretion as a usefull parameter for monitoring hydro-fluoric acid exposed person. Int. Arch. occup. environ. Hlth. 40 (1977), 13 - 24

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. N. Weger für die
Übernahme des Themas, Herrn Dr. Daunderer für
die hilfreiche Unterstützung bei der Arbeit
sowie Herrn Priv.doz. Dr. v. Clarmann für die
Überlassung seiner Fälle.

Lebenslauf

Am 31. Januar 1953 wurde ich, Achim Sander, als Sohn des Diplom-Ingenieurs Dr. W. Sander und seiner Frau Irmgard in Bamberg geboren.

- | | |
|------|--|
| 1959 | Einschulung in Bamberg |
| 1963 | Übertritt in das Franz-Ludwig-Gymnasium
zu Bamberg |
| 1972 | Reifeprüfung daselbst
Im Oktober des gleichen Jahres Immatri-
kulation an der Universität Würzburg im
Fach Humanmedizin |
| 1975 | Ärztliche Vorprüfung in Würzburg |
| 1976 | 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in
Würzburg |
| 1977 | Fortsetzung des Studiums der Humanmedi-
zin an der Technischen Universität Mün-
chen |
| 1979 | 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in
München |
| 1980 | 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in
München. Beendigung der Ärztlichen Prü-
fung durch den mündlichen Teil am
18. April 1980 |

